Über die Wirkung des Antidepressivums Nomifensin auf die Serumkonzentration der Hypophysenvorderlappenhormone

Thomas Guillery

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547022_0029

Aus der Psychiatrischen Klinik
Universität München

Direktor: Univ.-professor Dr. med. Hanns Hippius

Über die Wirkung des Antidepressivums Nomifensin auf die Serumkonzentration der Hypophysenvorderlappenhormone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München vorgelegt

von Thomas Guillery
aus München
1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 11. 81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung und Fragestellung

1.) Die Wirkung von Antidepressiva auf die aminergen Neuronensysteme

2.) Die Wirkung von aminergen Neuronensystemen auf die HVL-Sekretion

3.) Die Wirkung von Antidepressiva auf die HVL-Sekretion

4.) Fragestellung

B. Versuchspersonen und Methoden

1.) Versuchspersonen

2.) Versuchsablauf

3.) TRH - Test

4.) Bestimmung der Hormonkonzentration

5.) Statistische Berechnungen

C. Ergebnisse

1.) NF-Serumkonzentration

2.) GH-Serumkonzentration

3.) PRL-Serumkonzentration

4.) LH-Serumkonzentration

5.) TSH-Serumkonzentration

6.) BZ-Serumkonzentration

7.) TRH-Vortest, Ergebnisse bei unvorbehandelten Probanden

8.) TRH-Test, Ergebnisse bei mit NF vorbehandelten Probanden

9.) Nebenwirkungen von NF und TRH

D. Diskussion

1.) Die Wirkung von NF auf die GH-Sekretion

2.) Die Wirkung von NF auf die PRL-Sekretion

3.) Die Wirkung von NF auf die LH-Sekretion

4.) Die Wirkung von NF auf die TSH-Sekretion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

Abkürzungen

BZ	Blutzucker
DA	Dopamin
NA	Noradrenalin
5HT	5-Hydroxytryptamin(Serotonin)
5HTP	5-Hydroytryptophan
HIAA	5-Hydroxyindolaceticsäure
L-Dopa	L-3,4 dihydroxyphenylalanin
NF	Nomifensin
DMI	Desimipramin
CI	Chlorimipramin
RF	Releasing-factor
IF	Inhibiting-factor
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GH	Wachstumshormon
GHRF	Wachstumshormon Releasing-factor
GHIF	Wachstumshormon Inhibiting-factor
LH	Luteinisierungshormon
LHRF	Luteinisierungshormon Releasing-factor
PRL	Prolaktin
PIF	Prolactin Inhibiting-factor
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TRH	Thyreotrop stimulierendes Hormon Releasing-factor
t	Zeit

A. Einleitung

In der biologisch-psychiatrischen Forschung stellen Untersuchungen über die Beeinflussung der Hypophysenvorderlappensekretion durch Psychopharmaka einen neuen Forschungsansatz dar. Sie stützen sich einerseits auf die Tatsache, daß Psychopharmaka(besonders Antidepressiva und Neuroleptika) die Funktion zentral nervöser aminerger Neuronensysteme beeinflussen. Andrerseits basieren sie auf endokrinologischen Untersuchungsergebnissen, die zeigen, daß aminerge Neuronensysteme die Sekretion der HVL-Hormone verändern. Obwohl die komplexen Vorgänge der zentralnervösen Reizübertragung ebenso wie die Regelmechanismen der HVL-Sekretion bisher nur teilweise bekannt sind, bietet sich mit Hilfe der Bestimmung der HVL-Hormone beim Menschen ein für die psychiatrische Forschung nutzbares Untersuchungsmodell an. Anhand der HVL-Sekretionsänderung durch Psychopharmaka scheint es möglich,beim Menschen die Wirkung von Psychopharmaka auf aminerge Neuronensysteme und den Einfluß aminerger Neuronensysteme auf die HVL-Sekretion zu untersuchen. Durch unterschiedliche Hormonantworten nach Psychopharmakagabe bei Gesunden und bei psychisch Kranken lassen sich eventuelle Funktionsstörungen von aminergen Neuronensystemen im ZNS und des Hypothalamus-Hypophysensystems des Kranken im Vergleich zum Gesunden erforschen.

Bisher wurde vor allem der Effekt von Neuroleptika und Antidepressiva auf das Wachstumshormon (GH) und Prolaktin(PRL) untersucht.Die Psychopharmaka bewirkten auf Grund ihres Einflusses auf die aminergen Neurone eine Hormonantwort im Sinne einer Hemmung, bzw. einer Stimulation der Sekretion.
Diesem Forschungsansatz folgend untersuchten wir in dieser Studie die Wirkung von Nomifensin, einem Antidepressivum, auf die HVL-Sekretion beim gesunden

Menschen. Im folgenden sollen die aus bisherigen Untersuchungen resultierenden Vorstellungen über den komplexen Wirkungsmechanismus der zentralen Stoffwechselvorgänge beim Menschen in drei Schritten aufgezeigt werden:

1.) Die Wirkung von Antidepressiva auf aminerge Neuronensysteme
2.) Die Wirkung von aminergen Neuronensystemen auf die HVL-Sekretion
3.) Die Wirkung von Antidespresiva auf die HVL-Sekretion.

Anschließend wird die konkrete Fragestellung dieser Studie anhand der obigen Grundlagen formuliert.

1.) Die Wirkung von Antidepressiva auf die aminergen Neuronensysteme

Die infolge des nervösen Reizes praesynaptisch freigesetzten Transmittersubstanzen führen zur Erregungsübertragung, indem sie an dem Rezeptor des postsynaptischen Neurons eine Depolarisation auslösen. Um eine erneute Reizübertragung zu ermöglichen, ist es notwendig, die im synaptischen Spalt befindlichen Transmittersubstanzen zu entfernen. Dies geschieht vorzugsweise auf 2 Wegen: 1.) durch den enzymatischen Abbau und 2.) durch die praesynaptische Wiederaufnahme (Reuptake). Entsprechend den Ergebnissen verschiedener laborchemischer und tierexperimenteller Untersuchungen greifen Antidepressiva in diesen Abbauweg der Transmittersubstanzen ein. Der Angriffspunkt der Antidepressiva ist wieder auf verschiedenen Wegen möglich: 1.) die Hemmung des enzymatischen Abbaus, zum Beispiel durch Monoaminooxydasehemmer und 2.) die präsynaptische Wiederaufnahmehemmung, z. B. durch trizyklische Antidepressiva.
Bei all diesen Möglichkeiten kommt es zu einem erhöhten Transmitterangebot an der Postsynapse und somit zu einer erhöhten Reizübertragung (Axelrod et al. 71, Kessler et al. 78).

Als wichtigste Transmittersubstanzen sind in diesem Zusammenhang Noradrenalin, Dopamin und Serotonin zu nennen, auf deren Wiederaufnahmehemmung in erster Linie die Wirkung der in dieser Studie verwendeten Antidepressiva beruht.
Im folgenden soll auf die Wirkung der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Substanz Nomifensin und, im Vergleich dazu, auch die Wirkung zweier typischer Vertreter der trizyklischen Antidepressiva Desimipramin und Chlorimipramin eingegangen werden.

a) Wirkung von Nomifensin

Nomifensin bewirkt nach Tierexperimenten vor allem ein postsynaptisch erhöhtes Angebot von Dopamin. Dies geschieht erstens durch die Hemmung des Reuptakes (Gerhards et al. 74, Hunt et al. 74, Schacht und Heptner 74, Geratini et al. 75), und zweitens möglicherweise durch eine Freisetzung der Dopaminausschüttung an der Praesynapse, wonach es eine ähnliche Wirkung wie das Weckamin Amphetamin hätte(Baestrup et al., 76). Costall et al.(1975) legten sogar nahe, daß Nomifensin wie Apomorphin die dopaminergen Rezeptoren direkt stimuliert, was aber von anderen Autoren für unwahrscheinlich gehalten wird(Gerhards et al., 74). Daneben wurde auch eine hemmende Wirkung von Nomifensin auf den Noradrenalin-Reuptake im Rattengehirn gesehen (Schacht und Heptner, 74) (Samanin et al., 75).
Was die Beeinflussung des Serotoninumsatzes betrifft, bewirkt Nomifensin ebenfalls eine Steigerung der 5-HT- und HIAA-Konzentration im Rattengehirn (Schacht u. Heptner 74, Mogilnika et al. 76, Maj et al. 76). Auch hier kann eine Blockade des 5 HT-Reuptakes angenommen werden, welche aber zu der des Noradrenalins geringer ist(Schacht und Heptner 74).
Neben Nomifensin haben sich auch die Hauptmetaboliten MI(4hydroxy-Nomifensin), MII(3-methoxy 4-hydroxy-Nomifensin und MIII (3-hydroxy - methoxy-Nomifensin

auf den biogenen Aminstoffwechsel Einfluß. In vitro hemmt MI ebenso wie Nomifensin den Dopamin-Reuptake und zweimal so stark den Noradrenalin-Reuptake. Der 5-HT-Reuptake wurde ebenso stark von MI gehemmt, wie dies Nomifensin vermochte, dagegen waren MII und MIII sehr wenig aktiv (Kruse et al. 75). Zusammenfassend ist also Nomifensin primär als dopaminagonistische Substanz mit geringer noradrenalin- bzw. serotoninagonistischer Komponente zu verstehen.

b) Wirkung der trizyklischen Antidepressiva Desimipramin und Chlorimipramin

Die trizyklischen Antidepressiva DMI und CI hemmen den Noradrenalin- und Serotonin-Reuptake. Während DMI vorwiegend den Noradrenalin-Reuptake und den Serotonin-Reuptake nur geringfügig beeinflußt, hemmt CI vorwiegend den Serotonin-Reuptake bei geringer Beeinflussung des Noradrenalin-Reuptakes. Die Noradrenalin-Reuptakehemmung beruht bei CI möglicherweise auf seinem Metaboliten Desmethyl-CI, das ähnlich wie DMI den Noradrenalin-Reuptake hemmt. Es wurde weder bei DMI noch bei CI eine wesentliche dopaminagonistische Komponente entdeckt(Lidbrink et al., 71).

2.) Die Wirkung aminerger Neuronensysteme auf die HVL - Sekretion

Es konnte gezeigt werden, daß die Sekretion der HVL-Hormone, insbesondere GH und PRL,durch aminerge Neurone beeinflußt wird(Martin et al.,77). Von Tierexperimenten mit elektrischer Reizung und Laesionen weiß man, daß das limbische System und der Hypothalamus für die Kontrolle der Funktion hypophyseotroper Kernareale von Bedeutung sind (Reichelin 74). Ferner sind Monoamine im Hypothalamus in hoher Konzentration nachgewiesen worden (Fuxe und Hökfelt, 69).

Man geht heute davon aus,daß beim Menschen aminerge Neurone im ZNS existieren, die im Hypothalamus hypophyseotrope Hormone freisetzen, welche die HVL-Hormonsekretion steuern. Die hypophyseotropen Hormone existieren entweder als Hypophysenhormon freisetzende Faktoren(Releasing factors), oder als Hypophysenhormon hemmende Faktoren(Inhibiting factors). Man hat durch Versuche, sowohl in vitro als auch in vivo, den Einfluß der hypophyseotropen Hormone auf die Hypophysenhormon-Freisetzung nachgewiesen:
1.) Hypophysengewebe wurde mit hypophseotropen Hormonen inkubiert, wobei die Sekretion der HVL-Hormone in das Medium, bzw. ihre Abnahme im Hypophysengewebe gemessen wird.
2.) in vivo: Zunahme des peripheren Plasmaspiegels an HVL-Hormonen nach vorheriger Injektion der hypophyseotropen Hormone(aus Scriba u.Werder,1976).

Beim Menschen ist bisher nur die Struktur von wenigen hypophyseotropen Hormonen aufgeklärt, so z.B. kennen wir die Struktur von TRH und LHRH (Folkers,73Guillemin 71). Sowohl die Existenz eines Wachstumshormon stimulierenden Faktors(GHRF), als auch eines Wachstumshormon hemmenden Faktors(GHIF), sowie eines Prolactininhibiting Faktors(PIF)) wird angenommen, obwohl man die Struktur dieser Hormone beim Menschen noch nicht exakt aufgeschlüsselt hat. Neben der Tatsache, daß aminerge Neurone über die hypothalamischen Releasing-, bzw. Inhibiting-Faktoren die HVL-Sekretion steuern, gibt es noch Hinweise, daß biogene Amine direkt an denHypophysenrezeptoren in die Hormonausschüttung eingreifen. Mac Leod et al(74)und Wurtman(74) inkubierten isolierte Rattenhypophysen mit Dopamin, was zu einer 85%igen Senkung der Prolaktinfreisetzung führte, obwohl hier kein übergeordnetes hypothalamisches Kontrollorgan vorhanden war. Ebenso

reduzierten Infusionen von Dopamin in die hypophysären Portalgefäße der Ratte das Prolaktin signifikant(Takara et al., 74).
Beim Menschen gilt als sicher, daß biogene Amine bei der Steuerung der Sekretion der Hypophysenhormone maßgeblich beteiligt sind, worauf im folgenden detailliert eingegangen werden soll.
Die Regulation der einzelnen Hormone GH, PRL, LH und TSH durch biogene Amine wird getrennt aufgeführt.

a) Die Regulation der GH - Ausschüttung

Die GH- Sekretion wird sowohl durch dopaminerge, noradrenerge und serotonerge Neurone beeinflußt (Braun et al., 78).

a_1 Die dopaminerge Regulation

Eine GH-Stimulation konnte sowohl durch selektive Dopaminagonisten wie l-Dopa(Boyd et al.76),Dopamin selbst(Burrow et al.77, Langer et al. 78,Leebaw et al. 78), Apomorphin(Lal et al.73), Pirebedil (Torner et al. 76), Bromocryptin(Cammanni et al.75) und Lergotril(Torner et al. 78), als auch durch weniger selektiv wirkende Dopaminagonisten wie Amphetamin(Besser et al.79), Methylamphetamin (Ress et al., 76) und Methylphenidate(Brown et al.78) gezeigt werden.
Allein der Dopaminagonist Amantadin bewirkte keine GH-Freisetzung(Cavagnini et al., 73).
Dopaminantagonisten wie Pimocide hemmten die GH-Antwort, die durch Arginin ausgelöst wurde (Schwinn et al., 76), nicht aber eine GH - Antwort, die durch Hypoglykämie oder Glukagon ausgelöst wurde(Massala et al., 78).Der Dopaminantagonist Haldol hemmte dagegen den GH-Anstieg auf eine Hypoglykämie(Kim et al., 72).

a_2 Die noradrenerge Regulation

Bei der noradrenergen Regulation sind α- und

ß-Rezeptoren zu unterscheiden. α-Rezeptoren fördern die GH - Ausschüttung, wohingegen ß-Rezeptoren eher einen hemmenden Effekt haben(Checkley 8o). Diese These wird gestützt durch Untersuchungen von Imura et al(1973) mit den α-Agonisten Methoxamin und Phenylephrin von Lal et al.(1975) und Matussek et al.(1977) mit Clonidin, und von Lancranjan et al. (1977) mit Guanfacine , welche alle einen GH-Anstieg bewirkten. Der α-Blocker Phentolamin hemmte den durch DMI bedingten GH-Anstieg(Laakman 8o).
Der hemmende Einfluß der ß-Rezeptoren ist noch nicht sicher belegt, da bisher nur der ß-Blocker Propanolol eine Potenzierung der 5-HT bedingten GH-Ausschüttung bewirkte (Costain et al. 78).

a_3 Die serotonerge Regulation

Die serotonergen Rezeptoren haben möglicherweise einen fördernden Effekt auf die GH-Ausschüttung. Tryptophan, eine Vorstufe des Serotonins und damit ein spezifischer serotonerger Agonist, konnte eine geringe GH-Freisetzung bewirken(Müller et al. 74, Woolf et al. 77).
Die Substanz 5-Hydroxy-Tryptophan(5-HTP), ebenfalls ein Vorläufer des Serotonins, bewirkte durch Injektion von hohen Dosen(2oo-3oomg) eine GH-Konzentrationserhöhung(Wirz et al.76), nicht aber durch geringere Dosierung bei peroraler Verabreichung (Benkert et al. 73, Imura et al. 73, Müller et al. 74 Handwerger et al. 75).
Die Schwierigkeit der Verabreichung dieser serotonergen Agonisten ist, daß sie Stress-Reaktionen wie Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhoe und Kopfweh auslösen, die ihrerseits schon den GH-Spiegel verändern können(Checkley 8o).
Serotonin-Antagonisten konnten in einigen Untersuchungen mit Cyproheptidin den durch Hypoglykämie induzierten GH-Anstieg(Bivens et al.73), den durch 5-HTP und Arginin indzierten GH-Anstieg(Nakai et al. 74) und den durch l-Dopa induzierten GH-Anstieg (Smythe et al. 76) hemmend beeinflussen.

Insgesamt kann also ein geringer stimulierender

Effekt der serotonergen Rezeptoren gefunden werden.

b) Die Regulation der Prolactinausschüttung

Zusammenfassend kann bei der Prolactinregulation gesagt werden, daß dopaminerge Neurone die Prolactinausschüttung hemmen und serotonerge die Freisetzung fördern. Die Rolle der noradrenergen Neurone ist noch unklar. Dies soll im folgenden aufgezeigt werden.

b_1 Die dopaminerge Regulation

Es gilt als sicher, daß die Prolactinsekretion einer vorwiegend dopaminerg vermittelten, tonischen Hemmung unterliegt. So bewirken die Dopaminagonisten wie l-Dopa(Torner et al.78),Apomorphin (Lal et al. 73),Bromocryptin(Besser et al. 72) und Lergotril (Torner et al. 78) alle eine Hemmung der Prolactinsekretion. Dopamin - Antagonisten bzw. Dopaminrezeptor blockierende Substanzen führen zu einer Erhöhung der Prolactinsekretion, wie Barraglough et al.59, Coppola et al. 65, Müller et al. 76 und Martin et al. 77 im Tierexperiment gezeigt hatten. Auch beim Menschen wurde die Prolactinsekretion erhöht, worauf Langer et al.77 und Sacher et al.78 u.a. durch Gabe von Haldol hinwiesen.
Weitere Belege, daß die Prolactinsekretion durch dopaminerge Rezeptoren gehemmt wird, lieferten Untersuchungen am Menschen, bei denen durch Gabe von Dopaminagonisten eine Prolactinfreisetzung, die normalerweise durch TRH induziert wird, ausblieb(Noel et al. 73). Noel hat dies durch Vorbehandlung mit l-Dopa gezeigt und spekulierte daraufhin, daß Dopamin die Prolactinsekretion durch direkten Angriff an den Hypophysenrezeptoren hemmt.
Besser et al. 1975 haben die Unterdrückung der Freisetzung von Prolactin nach TRH - Gabe mittels Dopamininfusionen bei gesunden Männern aufgezeigt.

b_2 Die noradrenerge Regulation

Die Rolle des Noradrenalins bei der Prolactinsekretionskontrolle ist noch umstritten. Der α-Agonist Clonidin hatte keinen Einfluß auf die Prolactinsekretion bei gesunden Probanden (Lal et al. 75). Der α-Agonist Guanfacine hemmt dagegen die Prolactinantwort, die durch Hypoglykämie provoziert wurde(Lancranjan et al.78).

b_3 Die serotonerge Regulation

Serotonerge Rezeptoren haben einen stimulierenden Effekt auf Prolactin(Mac Indoe et al.73, Kato et al. 74, Wirz et al. 76, Handwerger et al. 75), was durch die serotonerge Substanz 5-HTP gezeigt wurde. Ebenso vermochte l-Tryptophan einen Prolactinanstieg zu erzeugen (Mac Indoe et al.73, Woolf et al. 77, Wiebe et al. 77). Durch den Serotonin-Antagonisten Methysergit wurde eine Prolactinausschüttung auf Tryptophan gehemmt(Mac Indoe et al. 73).

c) Die Regulation der LH - Ausschüttung

Inwieweit die LH - Sekretion durch aminerge Neuronen beeinflußt wird, ist bisher unklar, obwohl Hinweise dafür bestehen(Martin et al.77).

c_1 Die dopaminerge Regulation

Über die Rolle der dopaminergen Neurone liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Schneider et al.(69) und Camberi et al.(71) haben dem Dopamin einen stimulatorischen Effekt auf die LH - Freisetzung zugeschrieben, wohingegen andere Forschungen eher eine hemmende Wirkung aufzeigten. Fuxe et al. berichten, daß die dopaminergen Neurone eher die Freisetzung von LH hemmen, als sie fördern.

Sawer et al. sprachen 1974 ebenfalls von einer Hemmung der LH-Freisetzung durch dopaminerge Neurone. Benkert et al. fanden(1973) nach Verabreichung von 25 mg 1-Dopa allein und in Kombination mit dem Decarboxylasehemmer Ro 4-4602, der eine maximale Anreicherung von 1-Dopa im Gehirn bewirkt, keinen Effekt auf den zirkulierenden LH-Spiegel, ebenso Leblanc et al.(76) mit 1-Dopa, und Lal et al.(73) mit Apomorphin. Infusionen von Dopamin hemmten wiederum die Freisetzung von LH(Leblanc et al.76,Leebaw et al. 78), nicht aber Lergotril(Torner et al. 78) und Sulpiride (Hetzel et al. 78), die keinen Einfluß auf die LH-Ausschüttung hatten. Durch Pimocide, einem Dopamin-Rezeptorblocker, konnte der LH-Spiegel im Serum gesenkt werden(Collu et al. 76). Ebenso durch die Substanz Haloperidol, die zur Dopaminrezeptoren-Blockade führt (Dickermann et al. 74).
Gegenwärtig kann über die Rolle des Dopamins bei der Regulation der LH-Sekretion nichts endgültig gesagt werden.

c_2 Die noradrenerge Regulation

Fuxe et al. berichteten (1976) von einer Stimulierung der LH- Freisetzung durch noradrenerge Rezeptoren. Durch die α-Agonisten Clonidin (Lal et al. 75) und Guanfacine (Lancranjan et al. 75) und dem α-Antagonisten Phentolamin (Santen et al. 73) konnte kein Einfluß auf die LH-Sekretion gezeigt werden.

c_3 Die serotonerge Regulation

Die Serotoninvorläufer l-Tryptophan (Woolf et al.77) und 5-Hydroxytryptophan (Benkert et al. 73) hatten ebenfalls keinen Einfluß auf die LH-Sekretion.

d) Die Regulation der TSH-Ausschüttung

Auch hier bestehen keine klaren Vorstellungen über die Zusammenhänge der TSH-Regulation durch aminerge Neurone.

d_1 die dopaminerge Regulation

Besser et al. haben 1975 durch Dopamininfusionen die Unterdrückung der Freisetzung von TSH nach Gabe von TRH bei gesunden Männern aufgezeigt. Hier könnte man nahelegen, daß, ähnlich wie beim Prolaktin, eine dopaminerg vermittelte Hemmung der TSH-Sekretion vorliegt.

$d_2 d_3$ Die noradrenerge und serotonerge Regulation

Ebenso liegen hier noch keine Erfahrungen vor, außer mit den Antidepressiva Chlorimipramin und Desimipramin, auf die aber weiter unten eingegangen wird. Es konnte hier kein Einfluß auf die TSH-Sekretion gezeigt werden.

Zusammenfassend soll folgende Tabelle Übersicht über diesen Abschnitt geben:

	GH	PRL	LH	TSH
Dopaminrezeptor.	↑	↓		
Noradrenalin-Rezeptoren				
postsynaptische α-Rezeptoren	↑	?↓		
			noch unklar	
postsynaptische ß-Rezeptoren	?↓	n.get.		
Serotonin-Rezeptoren	↑	↑		

Einfluß von zentralaminergen Neuronensystemen auf die HVL-Hormonsekretion.

Abkürzungen:
↑ = stimulatorischer Effekt
↓ = hemmender Effekt
?↓ = möglicherweise hemmender Effekt
n.get. = nicht getestet

3.) Wirkung von Antidepressiva auf die HVL-Hormonsekretion

Anhand der Kenntnis, daß einerseits Antidepressiva die Funktion aminerger Neuronen beeinflussen, andrerseits aminerge Neuronen wiederum Einfluß auf die HVL-Sekretion haben, nutzt man die Untersuchung über die Wirkung von Antidepressiva auf die HVL-Sekretion als Untersuchungsmodell jener Vorgänge. Durch die Veränderung der HVL-Hormonkonzentration nach Gabe von Antidepressiva kann man auf die spezifische Wirkung der Antidepressiva auf aminerge Neuronen und den Einfluß aminerger Neuronen auf die Hypothalamus-Hypophysenachse Rückschlüsse ziehen. Dieser Umweg ist bei Untersuchungen am Menschen notwendig, da man hier, anders als im Tierversuch, die Veränderung der zentralen Transmittersubstanzen im synaptischen Spalt und der hypophyseotropen Hormone im Portalgefäßblut nicht direkt messen kann. Man ist also beim Menschen auf die Messung der Veränderung der HVL-Hormone im peripheren Blut angewiesen. Deshalb soll im folgenden der Effekt einiger, in ihrer Wirkung auf aminerge Neuronen unterschiedlicher Antidepressiva auf die HVL-Sekretion des Menschen aufgezeigt werden.

a) Wirkung von vorwiegend noradrenerg wirkenden Antidepressiva auf die HVL-Sekretion
Beispiel DMI

Das vorwiegend Noradrenalin-Reuptake hemmende und nur geringfügig 5-HT-Reuptake hemmende Antidepressivum DMI(Lidbrink et al. 71) führt bei gesunden Männern zu einer ausgeprägten GH-Stimulation. Der Wachstumshormonanstieg nach i.m.-Verabreichung findet früher statt als nach oraler Gabe(Laakmann et al.,77),die intravenöse Gabe von DMI führte zu einem dosisabhängigem GH-Anstieg. Laakmann(8o) zeigte dies mit Dosen von 5,15,25 und 5o mg i.v. , wobei die jeweilig höhere Dosierung auch einen höheren GH-Anstieg verursachte. Obgleich die GH-Sekretion durch noradrenerge und

serotonerge Neuronen stimuliert wird, nahm Laakmann an, daß die GH-Stimulation bei DMI in erster Linie durch die noradrenerge Wirkung zustande kommt, da DMI ein primär NA-reuptakehemmendes Antidepressivum ist. Dies belegte er dadurch, daß der durch DMI induzierte GH-Anstieg durch Phentolamin, einem α-Rezeptorblocker, gehemmt werden konnte, nicht wesentlich aber durch den 5-HT-Rezeptorblocker Methysergit.
Auf Prolaktin hatte DMI nach oraler und i.m.-Verabreichung keinen Effekt(Laakmann et al.,77), nach i.v.-Verabreichung von 75 mg DMI konnte aber ein Prolactinanstieg gezeigt werden(Laakmann 198o). Ein Effekt von DMI auf die LH-,bzw. auf die TSH-Ausschüttung konnte nicht gezeigt werden(Laakmann und Benkert, 1978).

b) Wirkung von vorwiegend serotonerg wirkenden Antidepressiva auf die HVL-Sekretion

Beispiel CI

CI hat eine geringe Noradrenalin-reuptakehemmende Komponente, wobei aber der Metabolit Desmethylchlorimipramin eine ausgeprägte Noradrenalin-reuptakehemmende Wirkung zeigt(Carlsson,8o).
CI selbst hemmt in erster Linie den 5-HT-Reuptake-Nach Gabe von 75 mg i.v. und loo mg per os(n=6) konnte ein GH-Anstieg bei beiden Gruppen gesunder Männer-jeweils bei 3 Probanden- gemessen werden. Bei der i.m.-Verabreichung konnte, ähnlich wie bei DMI, ein früherer Anstieg als bei oraler Gabe erzielt werden(Laakmann et al.,77). Ob nun der GH-Anstieg durch den 5-HT-Reuptake hemmenden Effekt oder mehr durch den Noradrenalin-Reuptake hemmenden Effekt des Metaboliten entstand, konnte bisher nicht geklärt werden und wird derzeit untersucht.

Laakmann konnte Nach Gaben von CI(75 mg i.m. und loo mg per os) bei einigen der gesunden Versuchspersonen einen geringen Prolaktinanstieg messen, bei den meisten war jedoch kein Effekt sichtbar. Bei Dosen von 5, 15 und 25 mg i.v.
konnte ein deutlicher Prolaktin - Anstieg ver-

zeichnet werden(Laakmann 8o). Bei Gabe von 25 mg DMI und CI i.v. war nur bei CI ein Prolaktinanstieg sichtbar. Der Anstieg des Prolaktins auf DMI war im Vergleich zu dem des CI bei gleicher Dosierung der Substanzen geringer. Da eine Prolaktinstimulierung in erster Linie durch 5-HT-Agonisten induziert wird, ist der geringe Anstieg des Prolaktins auf DMI wahrscheinlich auf die geringere 5-HT-agonistische Potenz der Substanz zurückzuführen. Insgesamt zeigte sich, daß bei Substanzen, die eine stärkere serotoninagonistische Wirkung haben, auch eine vermehrte prolactinstimulierende Wirkung vorhanden war.

Auf die LH-und TSH-Ausschüttung konnte bisher mit CI kein eindeutiger Effekt gezeigt werden(Laakmann und Benkert, 78).

c) Wirkung von vorwiegend dopaminergen Antidepressiva auf die HVL-Sekretion
(Beispiel Nomifensin)

Scanlon et al. konnten 1977 bei Akromegalen weder bei akuter noch bei chronischer Gabe von Nomifensin einen Effekt auf den erhöhten GH-Spiegel erzielen. Bei Patienten mit Hyperprolaktinämie konnte in der Studie von Müller et al.1978 ein Prolaktin senkender Effekt von Nomifensin bei einigen Patienten erzielt werden, nicht aber bei anderen Untersuchungen(Scanlon et al.77 und Laakmann et al.77). Nomifensin hatte bei diesen Patienten auch keinen Effekt auf eine TRH-induzierte Prolaktin- und TSH -Freisetzung (Scanlon et al.77).

Die Wirkung von Nomifensin auf die HVL-Hormonsekretion des Gesunden ist bisher noch nicht untersucht worden. Wir analysierten deshalb in dieser Arbeit den Effekt der vorwiegend dopaminerg wirkenden Substanz Nomifensin auf die HVL-Hormone GH,PRL,LH und TSH bei gesunden Männern.

4.) Fragestellung

Wie einleitend dargelegt, kann man von der These ausgehen, daß aminerge Neuronensysteme die HVL-Sekretion beim Menschen beeinflussen und Antidepressiva wie DMI und CI durch ihre noradrenerge, bzw. serotonerge Wirkung zu einer Beeinflussung der HVL-Sekretion führen.
In der vorliegenden Arbeit sind wir deshalb der Frage nachgegangen, ob Nomifensin (8-amino-4phenyl-1234-tetrahydroisochinolin, Hoffmann 71) eine vorwiegend Dopamin-reuptakehemmende und nur gering Noradrenalin- und Serotonin reuptakehemmende Substanz auf die HVL-Sekretion bei gesunden Probanden wirkt.
Wir untersuchten dabei die Resorption von Nomifensin und den Blutzuckerspiegel und dokumentierten die Auswirkungen von Nomifensin auf Blutdruck, Puls, EKG,und die Verträglichkeit des Medikamentes. Diese Untersuchungen waren notwendig, da falsche Ergebnisse entstehen können, wenn eine nicht ausreichende Resorption der Substanz vorliegt, oder Stressreaktionen, die ihrerseits den Hormonspiegel ändern können, bei den Probanden auftreten.
Unter Messung dieser Parameter untersuchten wir nun den Einfluß von Nomifensin auf
1.) die GH-Sekretion
2.) die Prolaktin-Sekretion und den durch TRH induzierten Prolaktinanstieg nach Vorbehandlung mit Nomifensin
3.) die LH-Sekretion
4.) die TSH-Sekretion und den durch TRH induzierten TSH-Anstieg nach Vorbehandlung mit Nomifensin.

B. Versuchspersonen und Methoden

1) Versuchspersonen

Anamnestisch gesunde, nicht vorbehandelte männliche Versuchspersonen zwischen 25 und 3o Jahren mit normalen Puls-, Blutdruck- und Laborwerten (großes und kleines Blutbild, Leberwerte, Eiweißelektrophorese, BSG, Harnstoff, Kreatinin, Glukose im Serum, Urinstatus und -sediment), normalen Herz- und Lungenauskultationsbefunden, wurden untersucht. Das Körpergewicht aller Versuchspersonen lag im Normbereich. Sie durften während der letzten 4 Wochen keine Medikamente und während der letzten 24 Stunden vor der Untersuchung keinen Alkohol zu sich genommen haben.

2) Versuchsablauf

Blut wurde aus einem i.v.-Katheter, der mit einer Kochsalzinfusion offen gehalten wurde, zwischen $8.3o^{h}$ und $14.oo^{h}$ Tageszeit ($\pm$ 3o Minuten) in halbstündigen Abständen entnommen. Das Medikament erhielten die Probanden 6o Minuten nach Versuchsbeginn, nachdem sie sich an die Versuchsbedingungen gewöhnen und entspannen konnten. 6 Probanden erhielten in oraler Verabreichungsform Placebo, 6 Probanden 1oo mg Nomifensin und 6 Probanden 2oo mg Nomifensin. Blutdruck, Puls und alle subjektiven Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

3) TRH - Test

24o Minuten nach Versuchsbeginn erhielten alle Probanden 2oo µg thyreotropes Releasinghormon (TRH) intravenös. Bei den Probanden, die 2oo mg Nomifensin appliziert bekamen, wurde 1 Woche vor Versuchsbeginn ein TRH - Stimulationstest durchgeführt: nach einer Blutentnahme erhielten die unvorbehandelten Testpersonen 2oo µg TRH. Nach 3o Minuten wurde erneut Blut entnommen und die TSH- und Prolactinserumkonzentration bestimmt.

Schema zum Versuchsablauf und TRH - Test

4.) Messung der Hormonkonzentration

Die Hormone GH, PRL und LH wurden nach von Werder (1975) und TSH nach Erhard(1974) radioimmunologisch bestimmt. GH und PRL wurden in halbstündlichen Abständen, LH und TSH in ganzstündlichen Abständen gemessen. Die Nomifensinkonzentration wurde ebenfalls in halbstündlichen Abständen mittels Radioimmunessay bestimmt(Heptner,RIA-Labor, Frankfurt Höchst 77). Der Blutzucker wurde ganzstündlich durch die Hexokinasemethode bestimmt.

5.) Statistische Berechnungen

Zur Bestimmung von Unterschieden zwischen den Mittelwerten der erhaltenen Serumkonzentrationen zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde eine einfaktiorelle Varianzanalyse mit Meßwiederholungen gerechnet. Die Einzelvergleiche zwischen den Zeitpunkten t=O und jeder anderen Zeit von t=6o Minuten bis t=24o Minuten wurden mittels Scheffé test gerechnet.

Einzelpaarvergleiche für wiederholte Messungen nach dem Scheffetest:

$$Diff_{crit} = \sqrt{\frac{2(p-1).\sigma^2 \; Res.F_{(p-1),(n-1)(p-1).100\%}}{n}}$$

Der student - t - Test wurde für den Vergleich von $t=24o^{min}$ (TRH) mit $t=27o^{min}$ herangezogen.
Alle Berechnungen wurden auf einem Siemenscomputer mit den BMDP P2V (biomedical Computer programs 1977) analysis of Variance and covariance including repeated measures durchgeführt.
Die Mittelwerte wurdennach der Formel $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ berechnet, der Standarderror nach der Formel $SE = \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}$

C. Ergebnisse

1.) Nomifensin-Serumkonzentration

Nach oraler Gabe von 100 mg NF erreichte bei 3 Versuchspersonen nach 60 Minuten, bei 2 Versuchspersonen nach 90 Minuten und bei einer nach 180 Minuten die NF-Serumkonzentration ihren Höhepunkt(Tab.1,Abb.2).
Bei allen 6 Versuchspersonen summarisch war nach 90 Minuten der höchste Gipfel erreicht(Tab.1,Abb.1)
Ebenso erreichten nach oraler Gabe von 200 mg NF 3 Versuchspersonen nach 60 Minuten den höchsten NF-Spiegel(Tab.2,Abb.4).
Summarisch war nach 90 Minuten der höchste Gipfel erreicht(Tab.2, Abb.3).
Statistisch war sowohl nach 100 wie auch 200 mg NF oral über die gesamte Versuchsdauer ein signifikant erhöhter NF-Serumspiegel im Vergleich zur Ausgangszeit t=0 vorhanden(Tab.1,2).

t(min)	F.J.	K.K.	R.G.	O.H.	E.N.	H.A.	$\bar{x}$		SE
-6o	o	o	o	o	o	o	o		o
o	o	o	o	o	o	o	o		o
3o	66	67	21	154.5	12o	187.5	1o2.6	++	62.4
6o	127.5	92.5	71.5	187.5	127	142	1o3.7	++	64.1
9o	1o7.5	68	1o4	2o8	125	2o3	135.9	++	57.o
12o	7o	49	126	122	125	127	1o3.1	++	34.5
15o	63	44.5	127.5	1o1	1o7.5	113	92.7	+	31.9
18o	43	34.5	146.5	9o	8o	12o	85.6	+	43.2
21o	36	-	119	75.5		83.5	78.5	+	34.o
24o	35	28	79.5	7o.5	64	72	58.1		21.3
27o	32.5	24.5	84	59.5	63.5	59.5	53.9		21.8

Tabelle 1

Serum-Nomifensinkonzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen F.J.,K.K.,R.G.,O.H., E.M. und H.A. zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 1oo mg Nomifensin.

Die angegebenen Signifikanzen (+$p < o.o5$,++$p < o.o1$) beziehen sich auf den Unterschied des beobachteten Wertes gegenüber dem Zeitpunkt t = O.

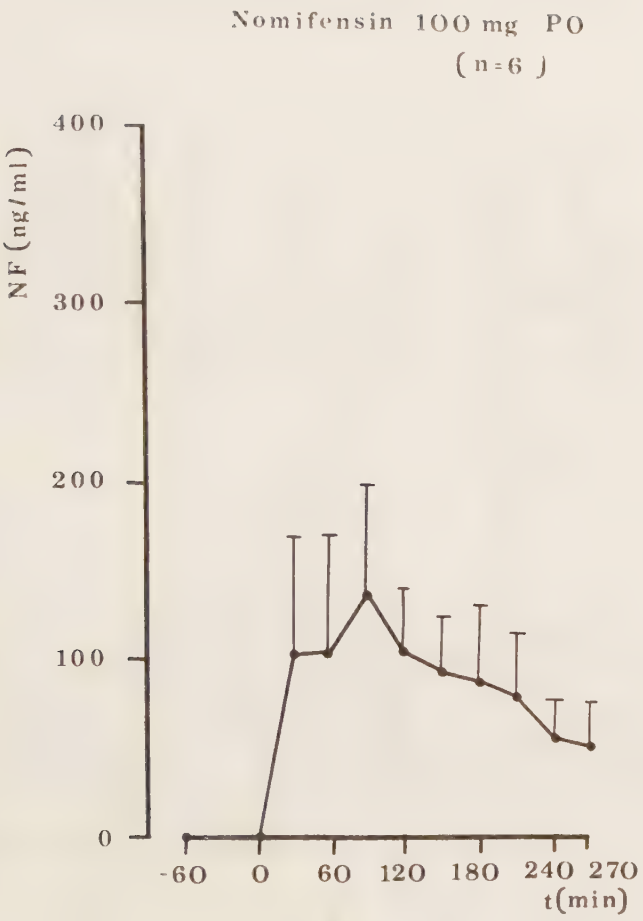

Abbildung 1:

Graphische Darstellung der Serum-NF-Mittelwerte $\bar{x}$ (ng/ml) aus der Tabelle 1 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von loo mg Nomifensin.

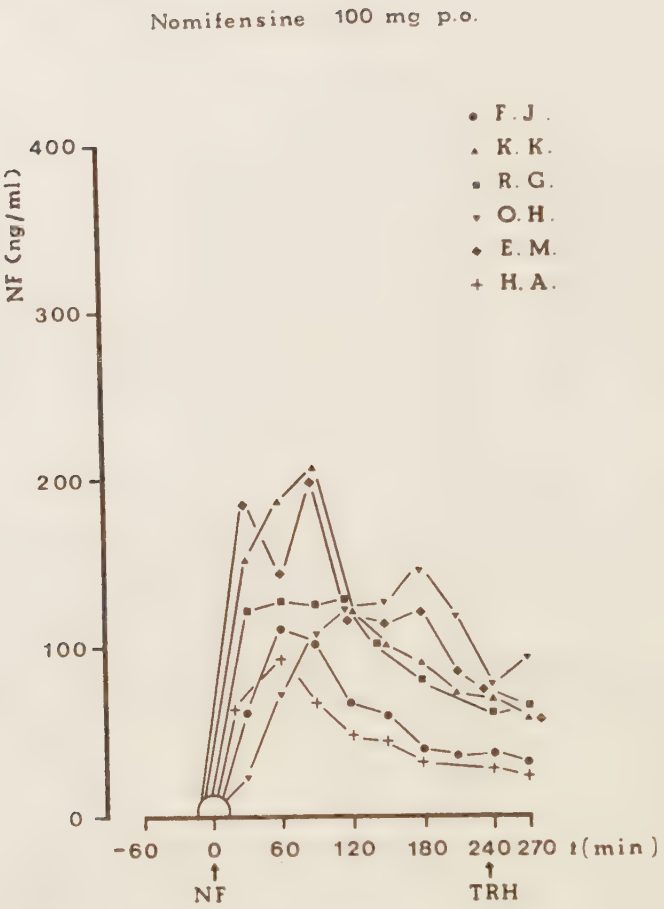

Abbildung 2:

Graphische Darstellung der Serum-NF-Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen F.J., K.K., R.G., O.H., E.M. und H.A. aus der Tabelle 1 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von loo mg Nomifensin.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.	$\bar{x}$	SE	
-6o	o	o	o	o	o	o	o		o
o	o	o	o	o	o	o	o		o
3o	37	29	69.5	o	79.5	116.5	55.2	+	16.9
6o	35o	123.5	227.5	323	334.5	348.5	284.5	++	37.2
9o	35o	347	336.5	323	34o	297	332.2	++	8.o
12o	3o9	319.5	252	298.5	3o7.5	26o	291.1	++	11.5
15o	255	283	219	3o6	279.5	25o.5	265.5	++	12.4
18o	248	27o	2o3	255	219	255	241.1	++	1o.3
21o	181	236	217	2o6.5	158	238	2o6.o	++	12.9
24o	123	182	238	137	156	185	17o.1	++	16.8
27o	149	139	144	116.5	1o6	132.o5	131.1		6.8

Tabelle 2

Serum - Nomifensinkonzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen D.W., H.K., B.G., R.V., G.G. und M.B. zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o bis 27o Minuten nach oraler von 2oo mg Nomifensin.
Die angegebenen Signifikanzen (+$p < o.o5$, ++$p < o.ol$) beziehen sich auf den Unterschied des beobachteten Wertes gegenüber dem Wert vom Zeitpunkt t=O.

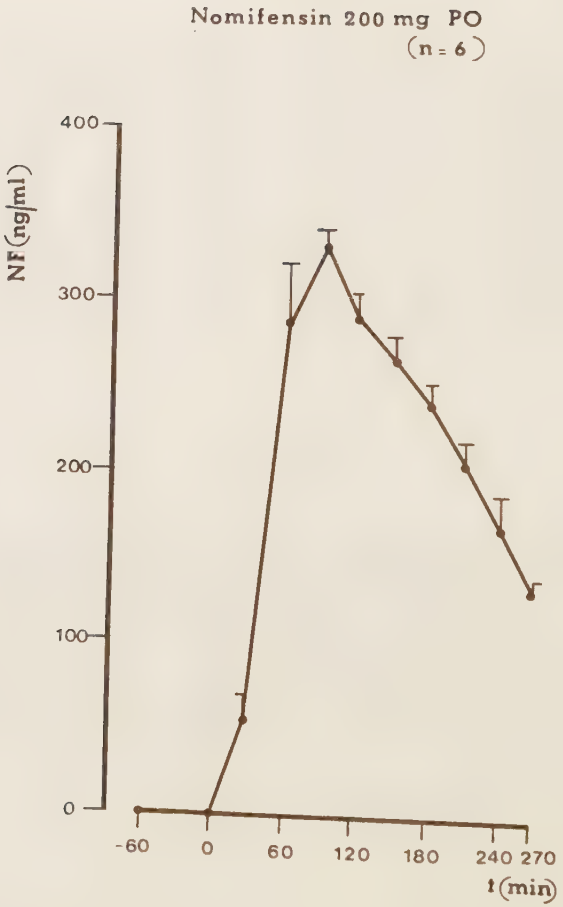

Abbildung 3:
Graphische Darstellung der Serum-NF-Mittelwerte $\bar{x}$ (ng/ml) aus der Tabelle 2 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin .

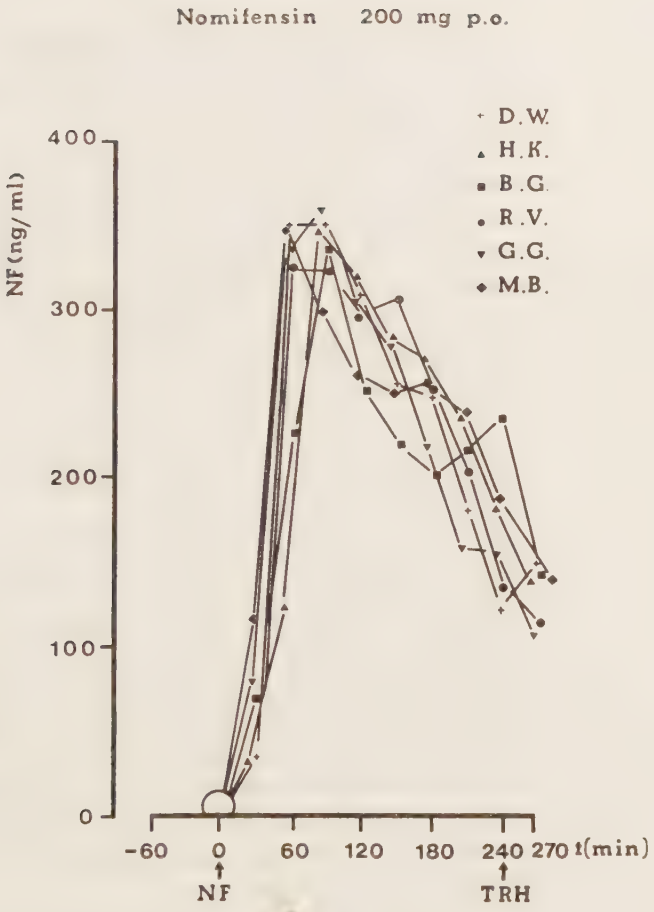

Abbildung 4:
Graphische Darstellung der Serum-NF-Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K.,B.G., R.V., G.G. und M.B. aus der Tabelle 2 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

2.) GH - Serum - Konzentration

Nach oraler Verabreichung von Placebo erreichten zwei VP. nach 12o Minuten und eine nach 21o Minuten einen geringen GH - Anstieg (Tab.3, Abb. 6).
Summarisch kam es über die gesamte Versuchsdauer zu keiner Überschreitung der GH - Basalwerte(Tab.3, Abb.5). Nach oraler Gabe von 1oo mg Nomifensin erreichten zwei VP.(H.O., M.E.) ihr GH - Maximum nach 6o und 9o Minuten, einer, (G.R.) nach 15o Minuten und einer(A.H.) bereits nach 3o Minuten. Einer erst nach 21o Minuten(K.K.). Die sechste VP.(F.J.) zeigte keine Erhöhung des GH-Spiegels (Nonresponder)(Tab.4, Abb.8).
Bei allen VP. summarisch war nach 6o Minuten war nach 6o Minuten der höchste Gipfel erreicht(Tab.4, Abb.7).
Bei den 6 Versuchspersonen, die 2oo mg NF bekamen, kam es bei 5 Personen zwischen 6o und 12o Minuten nach Medikamenteneinnahme zu einem ausgeprägten GH - Anstieg. bei der 6. VP.(H.K.), die ebenfalls, wie alle anderen, einen schnellen NF-Konzentrationsanstieg zeigte, kam es zu keiner wesentlichen Beeinflussung des Wachstumshormons(Nonresponder)(Tab.5, Abb.1o).
Bei der Summenkurve von allen 6 Probanden kam es nach 6o Minuten zum höchsten Anstieg des GH - Spiegels(Tab.5, Abb.9).
Statistisch kam es bei der Placebo-Gruppe zu keiner GH - Erhöhung.
Bei der Gruppe, die 1oo mg erhielt,beobachteten wir nach 6o Minuten eine sichtbare GH - Erhöhung, die aber noch keine statistische Signifikanz aufwies.

Bei der 2ooma-Gruppe zeigte sich nach 6o Minuten eine signifikante GH-Erhöhung, die bis zum Zeitpunkt 12o Minuten nach Versuchsbeginn anhielt.
Der TRH-Stimulationstest nach 24o Minuten zeigte keine Beeinflussung der GH - Sekretion.

t(min)	K.	H.	E.	S.	D.	P.	$\bar{x}$	SE
-6o	o.3	o.3	o.3	7.9	o.3	o.4	1.6	1.2
o	o.4	o.3	1.3	1.3	o.4	o.3	o.7	o.2
3o	o.3	o.3	o.3	o.7	o.4	o.3	o.4	o.7
6o	o.3	o.3	o.6	o.4	o.7	o.3	o.4	o.1
9o	o.5	o.3	o.3	o.3	o.4	6.7	1.4	1.o
12o	5.9	o.3	o.3	o.4	o.3	8.8	2.7	1.5
15o	3.4	o.3	2.1	1.6	o.3	2.2	1.6	o.5
18o	2.2	1.3	o.3	o.8	1.4	o.8	1.1	o.4
21o	3.5	1.9	6.5	o.4	2.4	o.3	2.5	o.9
24o	1.8	1.1	1.1	o.4	1.2	o.4	1.o	o.2
27o	o.7	o.5	1.5	o.4	o.5	5.8	1.6	o.9

Tabelle 3

Serum - GH - Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen K.,H.,E.,S.,D.,P., zu den Meßzeiten 6o und o Minuten vor, bzw. 3o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von Placebo.

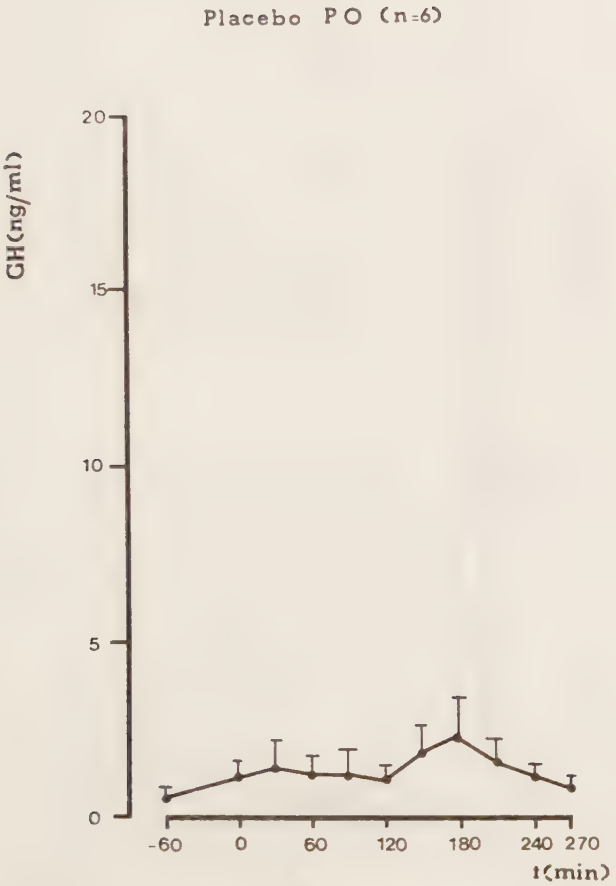

Abbildung 5:

Graphische Darstellung der Serum-GH- Mittelwerte $\bar{x}$ (ng/ml) aus der Tabelle 3 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von Placebo.

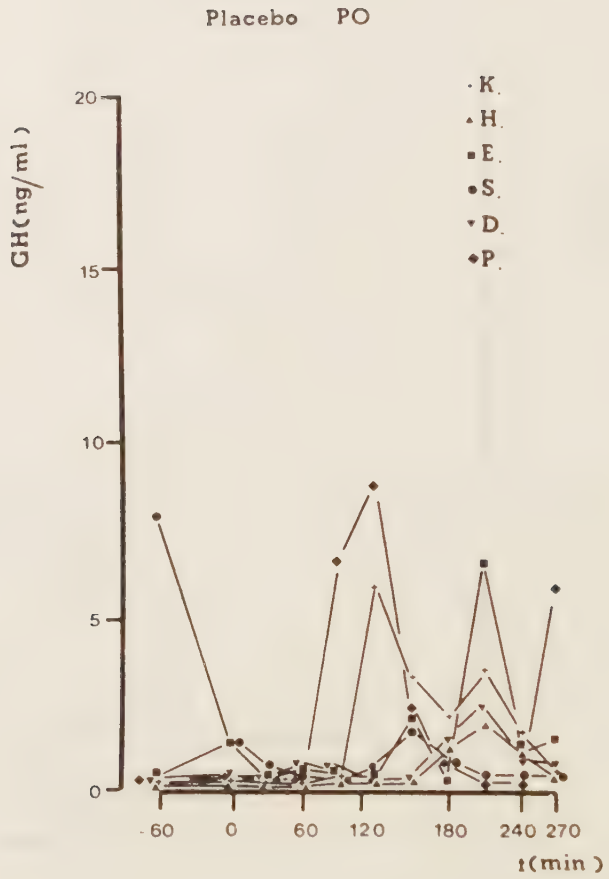

Abbildung 6:
Graphische Darstellung der Serum-GH-Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen K.,H.,E., S.,D. und P. aus der Tabelle 3 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von Placebo.

t(min)	K.K.	G.R.	H.O.	A.H.	F.J.	M.E.	$\bar{x}$	SE
-6o	o.9	o.3	4.4	o.4	o.9	o.7	1.3	o.6
o	o.9	o.3	1.7	1.3	o.9	o.7	1.o	o.2
3o	o.9	o.3	o.7	7.7	o.9	o.4	1.8	1.2
6o	o.9	o.4	2o.1	1.1	o.9	3.o	4.4	3.1
9o	o.9	o.3	13.o	o.5	o.9	6.4	3.7	2.1
12o	o.9	o.8	1o.o	o.4	o.9	3.2	2.7	1.5
15o	o.9	9.3	7.1	3.6	o.9	o.6	3.7	1.5
18o	2.2	7.1	1.1	3.4	o.9	o.4	2.5	1.o
21o	2.5	1.9	2.3	1.9	o.9	o.3	1.6	o.3
24o	1.o	o.4	o.7	o.8	o.9	o.3	o.7	o.1
27o	o.9	o.3	1.o	o.5	o.9	o.3	o.6	o.3

Tabelle 4

Serum-GH - Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen K.K., G.R., H.O., A.H., F.J., und M.E. zu den Meßzeiten 6o und o Minuten vor, bzw. 3o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 1oo mg Nomifensin .

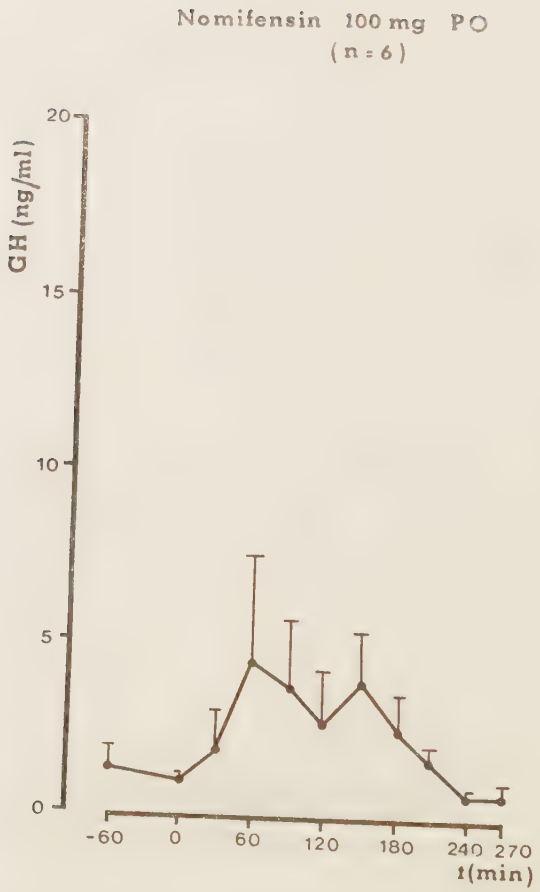

Abbildung 7:
Graphische Darstellung der Serum-GH-Mittelwerte $\bar{x}$ (ng/ml) aus der Tabelle 4 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von loo mg Nomifensin.

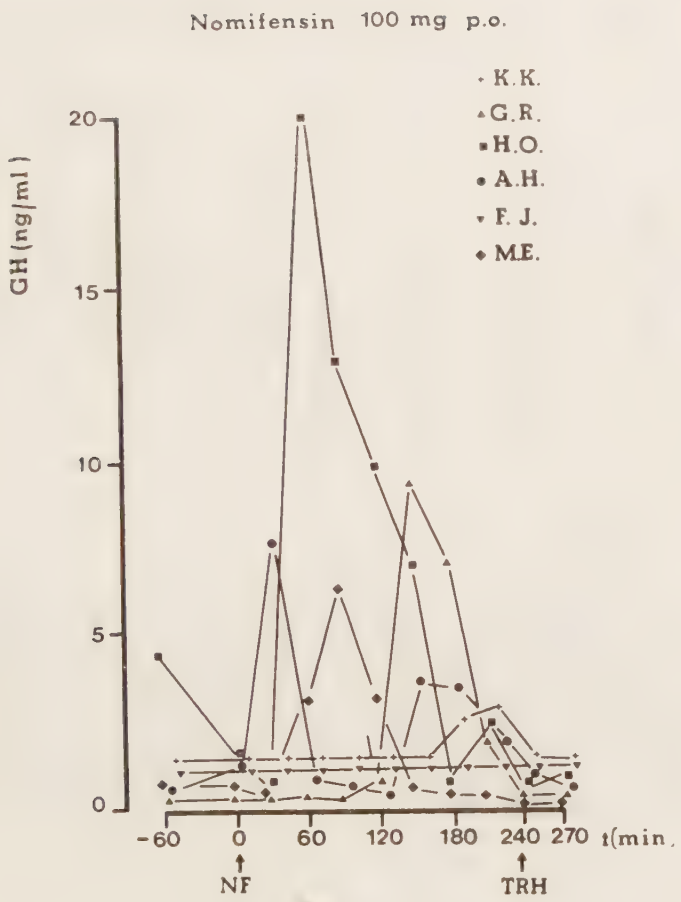

Abbildung 8:
Graphische Darstellung der Serum-GH-Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen K.K.,G.R.,H.O., A.H., F.J., und M.E. aus der Tabelle 4 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von loo mg Nomifensin.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.	$\bar{x}$		SE
-6o	o.6	o.6	o.4	3.1	1.1	2.8	1.4		o.5
o	o.6	o.5	o.4	1.o	o.5	o.3	o.5		o.1
3o	15.6	1.4	4.3	5.o	o.8	o.3	4.6		2.3
6o	28.4	1.2	16.7	4.8	o.8	o.7	8.8	++	4.6
9o	11.1	o.7	9.o	8.7	4.9	8.6	7.2	++	1.5
12o	2.9	1.1	3.8	13.o	1o.1	8.5	6.6	++	1.9
15o	1.2	o.8	2.4	8.3	2.o	2.1	2.8		1.1
18o	o.6	o.7	2.6	o.5	o.9	o.7	1.o		o.3
21o	o.5	o.8	1.2	1.8	1.1	o.3	1.o		o.2
24o	o.6	2.1	o.8	1.1	o.9	o.3	1.o		o.2
27o	o.3	o.8	1.3	o.7	o.8	o.3	o.7		o.1

Tabelle 5

Serum - GHkonzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K.,B.G.,R.V.,G.G. und M.B. zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.
Die angegebenen Signifikanzen (++$p < o.ol$) beziehen sich auf den Unterschied des beobachteten Wertes gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt t=O.

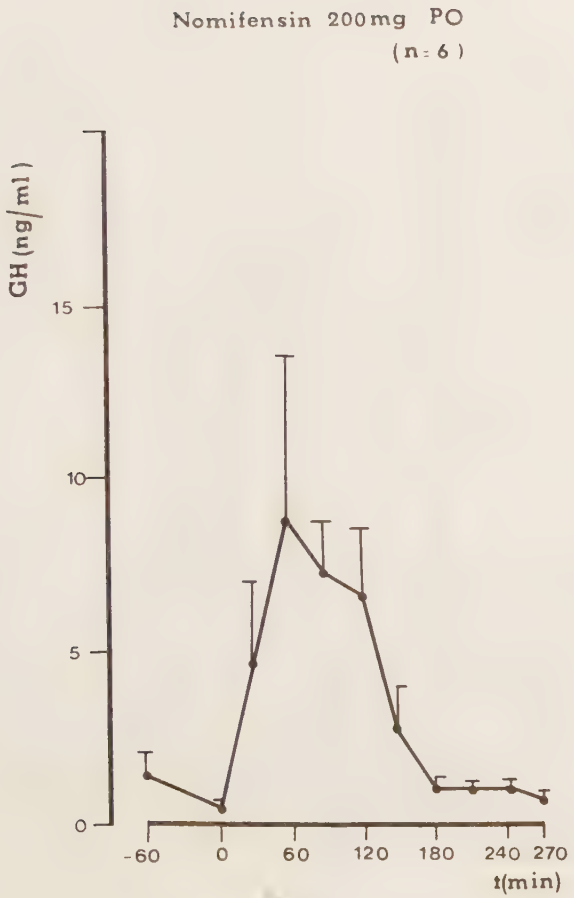

Abbildung 9:
Graphische Darstellung der Serum-GH-Mittelwerte $\bar{x}$ (ng/ml) aus der Tabelle 5 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor,bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

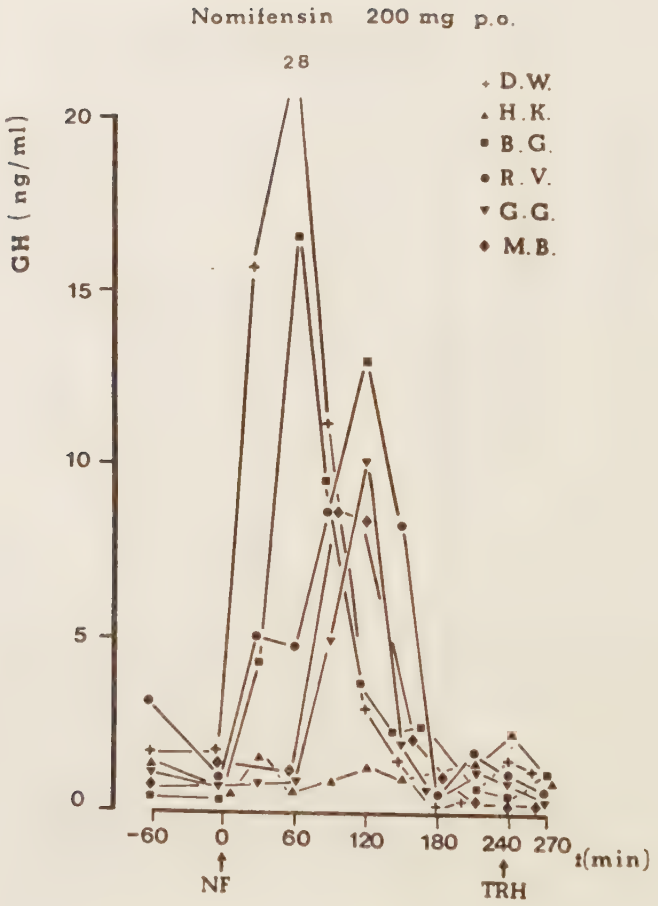

Abbildung 1o:
Graphische Darstellung der Serum-GH-Konzentration (ng/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K.,B.G., R.V.,G.G., und M.B. aus der Tabelle 5 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

3.) Prolaktin-Serumkonzentration

Bei den 6 VP, die Placebo erhielten, wurde die PRL-Sekretion nicht wesentlich beeinflußt (Tab. 6, Abb.12).
Auch die Summenkurve ließ keine wesentlichen Schankungen des PRL's erkennen(Tab.6,Abb.11).
Bei der Gruppe, die 1oo mg NF erhielt, erreichten 2 VP. nach 24o Minuten ihren tiefsten PRL-Spiegel (M.E.,G.R.), eine VP. nach21o Minuten(F.J.), zwei nach 12o Minuten(K.K.,A.H.) und eine bereits nach 9o Minuten(H.O.)(Tab.7,Abb.14).
Summarisch erreichte die Gruppe nach 12o Minuten ihren tiefsten PRL-Abfall(Tab.7,Abb.13).
Bei der 2oo mg NF-Gruppe erreichten 2 VP. nach 12o Minuten (H.K.), eine VP.nach 9o Minuten(D.W.) und zwei VP. bereits nach 6o Minuten(G.G., M.B.) ihren tiefsten PRL-Spiegel(Tab.8,Abb.16).
Summarisch konnten wir nach 18o Minuten den tiefsten Punkt messen(Tab.8,Abb.15).
Statistisch zeigte die Placebogruppe keine signifikante Änderung des PRL-Spiegels. Sowohl bei der Gruppe, die 1oo mg NF ($p < o.ol$), als auch die, die 2oo mg NF($p < o.ol$) erhielt, zeigten die statistischen Berechnungen schon nach 6o Minuten einen signifikanten Abfall des PRL-Spiegels. Bei der 1oo mg - Gruppe blieb bis zum Zeitpunkt 24o Minuten ein signifikant verringerter PRL-Spiegel bestehen, wohingegen bei der 2oo mg - Gruppe sich der PRL-Spiegel gegen Schluß, nach seinem maximalen Abfall nach 18o Minuten, wieder seinem Ausgangswert näherte.

Bei allen drei Gruppen konnte ausnahmslos zum Zeitpunkt 27o Minuten, also3o Minuten nach Injektion von TRH, ein hochsignifikanter Anstieg des PRL's gemessen werden(Tab.6,7,8,Abb.11,13,15).

t(min)	K.	H.	E.	S.	D.	P.	$\bar{x}$	SE
-6o	231	186	214	185	171	171	193	1o.o
o	227	158	189	168	169	148	176	11.5
3o	216	142	171	161	169	143	167	9.8
6o	26o	146	152	161	175	138	172	18.3
9o	259	123	154	155	176	123	165	2o.2
12o	252	145	151	145	191	135	17o	18.3
15o	237	14o	151	172	174	115	164.8	16.9
18o	246	151	161	155	165	131	168.1	16.3
21o	238	123	169	16o	154	132	162.6	16.6
24o	248	142	168	146	188	135	171.1	17.3
27o	621	1271	1517	492	939	465	884.1 +++	178.1

Tabelle 6

Serum-Prolactinkonzentrationen (µU ml) bei den Versuchspersonen K,H.,E.,S.,D. und P. zu den Meßueiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von Placebo.
Die angegebene Signifikanz zum Zeitpunkt t = 27o bezieht sich auf den Unterschied zum Wert zum Zeitpunkt t = 24o (+++p $<$ o.ool)

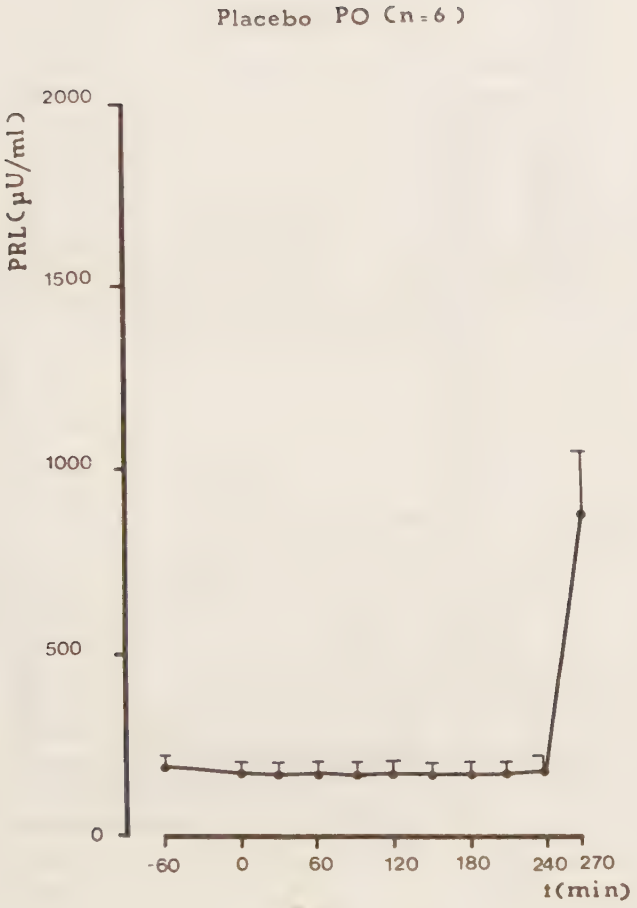

Abbildung 11:
Graphische Darstellung der Serum-PRL-Mittelwerte $\bar{x}$ (µU/ml) aus der Tabelle 6 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von Placebo.

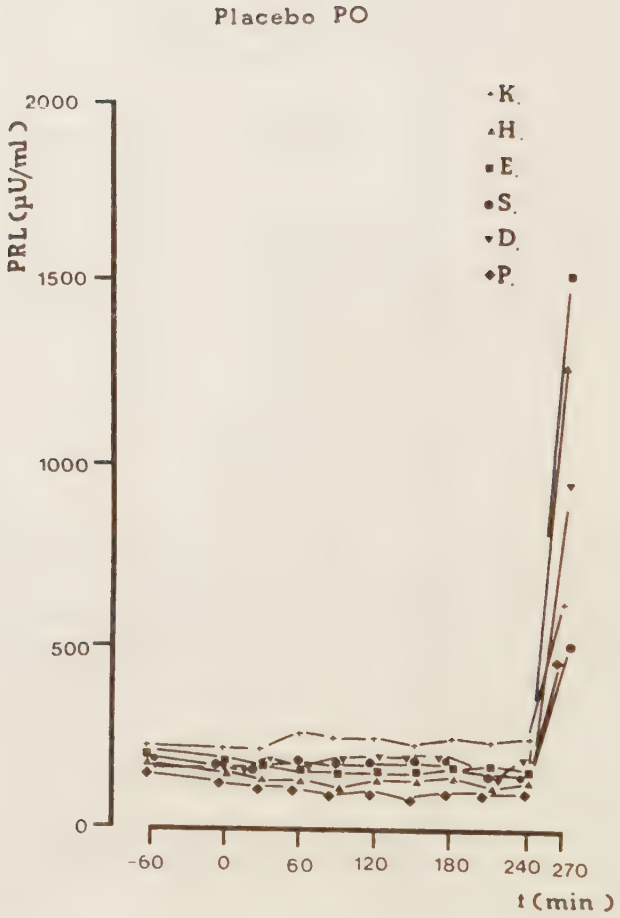

Abbildung 12:
Graphische Darstellung der Serum - PRL - Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen K.,H., E.,S.,D.,und P. aus der Tabelle 6 zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 - 270 Minuten nach oraler Gabe von Placebo.

t(min)	K.K.	G.R.	H.O.	A.H.	F.J.	M.E.	$\bar{x}$	SE
-6o	4o.1	18o.2	95.8	75	325.8	15o.o	144.5	41.7
o	38.8	155.1	151.2	143.5	221.3	1o7.5	136.2	24.6
3o	39.9	132.o	121.8	94.8	236.6	1o2.5	121.2	26.4
6o	71.9	1o7.4	77.8	1o1.6	145.8	67.9	95.4^{++}	12.o
9o	31.9	1oo.4	61.6	116.1	2o7.8	84.o	$1oo.3^{++}$	24.6
12o	26.7	117.1	66.1	93.4	159.9	71.5	89.1^{++}	18.7
15o	34.7	1o1.2	85.5	95.7	174.4		98.3^{++}	22.4
18o	54.o	124.5	97.9	112.8	156.3	81.4	$1o4.4^{++}$	14.4
21o	98.3	94.9	75.5	148.7	143.8		112.2^{+}	14.4
24o	45.6	77.2	1o5.7	1o1.7	196.7	64.5	98.5^{++}	21.6
27o	361.1	421.7	75o.1	733.7	112o.9	3o8.7	$616.o^{+++}$	126.9

Tabelle 7

Prolactin - Serum - Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen K.K., G.R., H.O., A.H., F.J. und M.E. zu den Meßzeiten 6o und o Minuten vor, bzw.3o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 1oo mg Nomifensin.

Die angegebenen Signifikanzen ($+p<o.o5$, $++p<o.o1$, $+++p<o.oo1$) beziehen sich auf den Unterschied des beobachteten Wertes gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt t=O.
Die angegebene Signifikanz zum Zeitpunkt t=27o bezieht sich auf den Unterschied gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt t=24o.

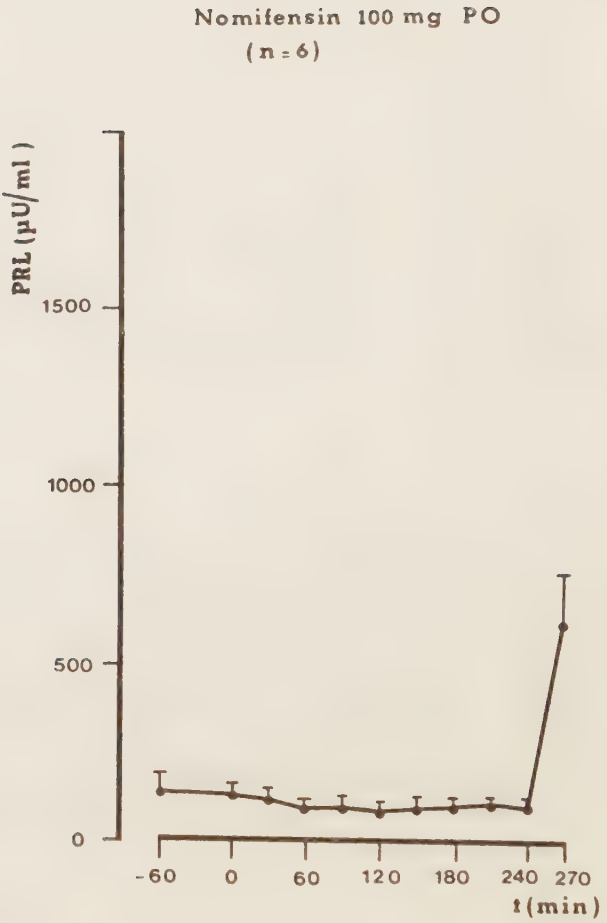

Abbildung 13:
Graphische Darstellung der Serum-PRL-Mittelwerte $\bar{x}$ (µU/ml)aus der Tabelle 7 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von loo mg Nomifensin.

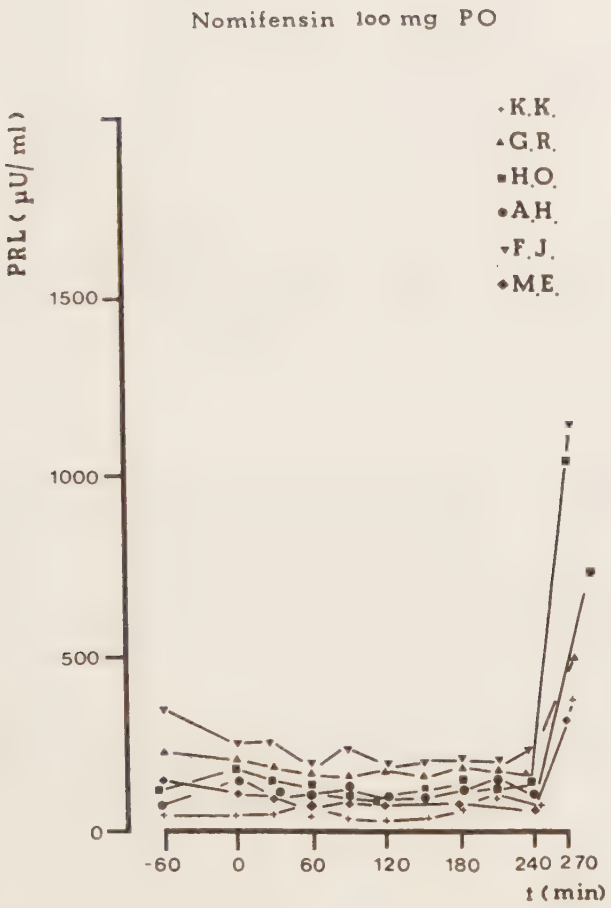

Abbildung 14:
Graphische Darstellung der Serum-PRL-Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen K.K.,G.R.,H.O., A.H., F.J., M.E. aus der Tabelle 7 zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 - 270 Minuten nach oraler Gabe von 100 mg Nomifensin.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.	$\bar{x}$	SE
-6o	64	151.o	259.1	1o3	1o3	226.8	151.1^{++}	31.3
o	44	1o7.1	144.6	67	65	17o.3	99.6	2o.3
3o	39	137.4	126.7	71	57	166.5	99.6	2o.7
6o	3o	117.5	87.1	54	46	96.9	71.9^{++}	13.7
9o	23	91.4	98.5	51	49	14o.5	75.5^{+}	17.3
12o	23	85.5	84.7	5o	52	151.9	74.5^{+}	18.2
15o	29	115.3	81.5	44	51	147.2	78.o	18.6
18o	26	1o7.1	75.6	38	51	1o9.o	67.7^{++}	14.3
21o	27	119.5	98.9	45	79	134.7	84.o	17.o
24o	3o	92.7	89.6	66	68	154.o	83.3	16.8
27o	618	1o56.2	681.6	543.8	495.7	813.4	7o1.4^{+++}	84.2

Tabelle 8

Prolactin-Serum-Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K.,B.G.,R.V., G.G., und M.B. zu den Meßzeiten 6o und o Minuten vor, bzw. 3o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.
Die angegebenen Signifikanzen ($+p<o.o5$, $++p<o.ol$, $+++p<o.ool$) beziehen sich auf den Unterschied des beobachteten Wertes gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt t=O.
Die angegebene Signifikanz zum Zeitpunkt t=27o bezieht sich auf den Unterschied zum Wert am Zeitpunkt t=24o.

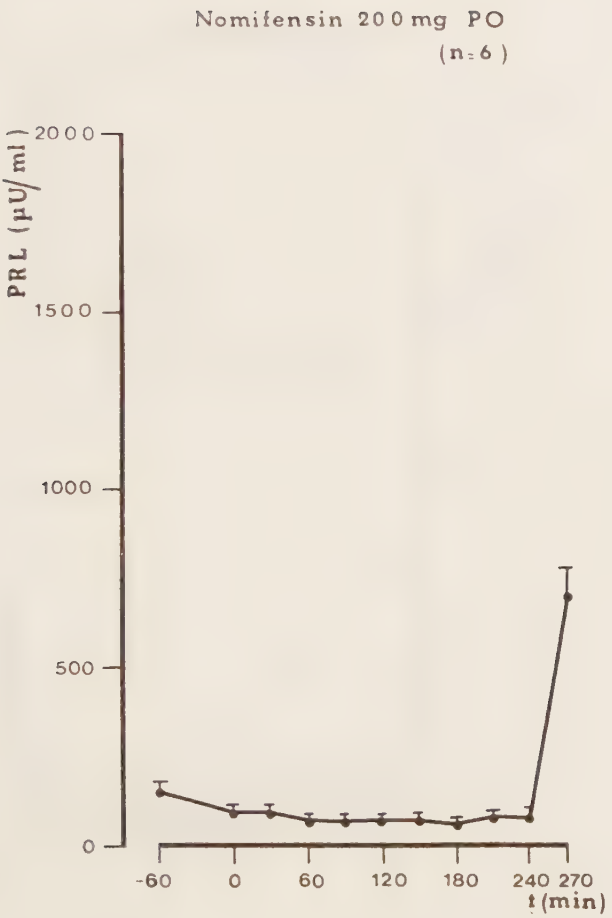

Abbildung 15:

Graphische Darstellung der Serum-PRL-Mittelwerte $\bar{x}$ (µU/ml) aus der Tabelle 8 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

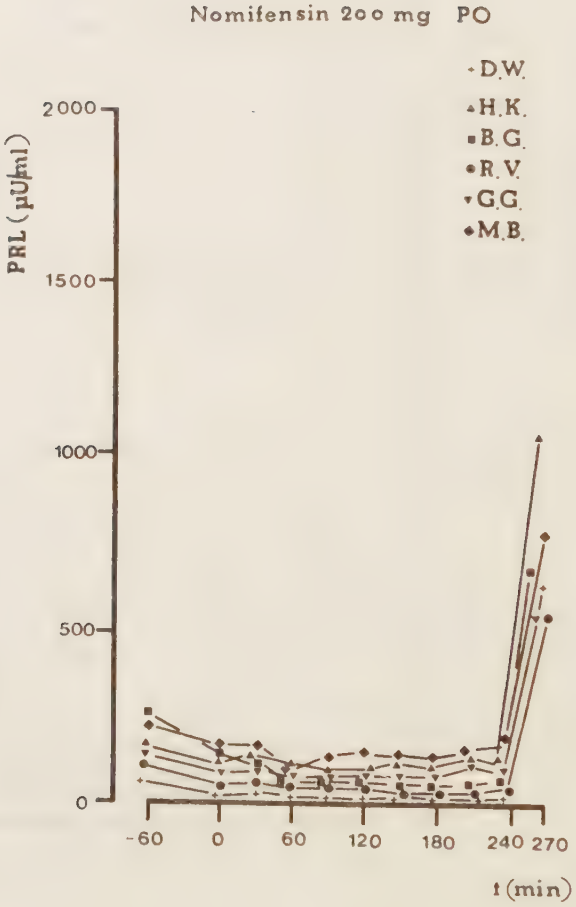

Abbildung 16:
Graphische Darstellung der Serum-PRL-Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K.,B.G., R.V., G.G. und M.B. aus der Tabelle 8 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor,bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

4.) LH - Serumkonzentration

Während der 4 1/2stündigen Untersuchungszeit konnte bei den 6 Probanden, die 2oo mg Nomifensin eingenommen hatten, keine wesentliche Veränderung der LH - Serumkonzentration gemessen werden(Tab.9, Abb. 17,18).
Bezüglich der episodischen LH - Sekretion können wir keine Aussagen machen, da das Untersuchungsintervall von 6o Minuten für eine diesbezügliche Fragestellung zu groß ist.
Der TRH - Stimulationstest hatte keinen Einfluß auf die LH - Sekretion.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.	$\bar{x}$	SE
o	o.9	1.2	o.9	o.9	1.8	o.6	1.o	o.2
6o	o.9	1.5	o.8	1.o	1.2	1.3	1.1	o.1
12o	2.5	2.9	1.1	1.7	1.2	1.5	1.8	o.3
18o	1.2	3.3	1.o	1.2	1.o	1.6	1.6	o.4
24o	o.8	2.2	1.6	2.4	o.7	2.1	1.6	o.3
27o		1.6	1.4		1.o	2.2	1.5	o.2

Tabelle 9

Serum LH - Konzentration(μU/ml) bei den Versuchspersonen DW.,H.K.,B.G., R.V., G.G. und M.B. zu den Meßzeiten o Minuten vor, bzw. 6o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

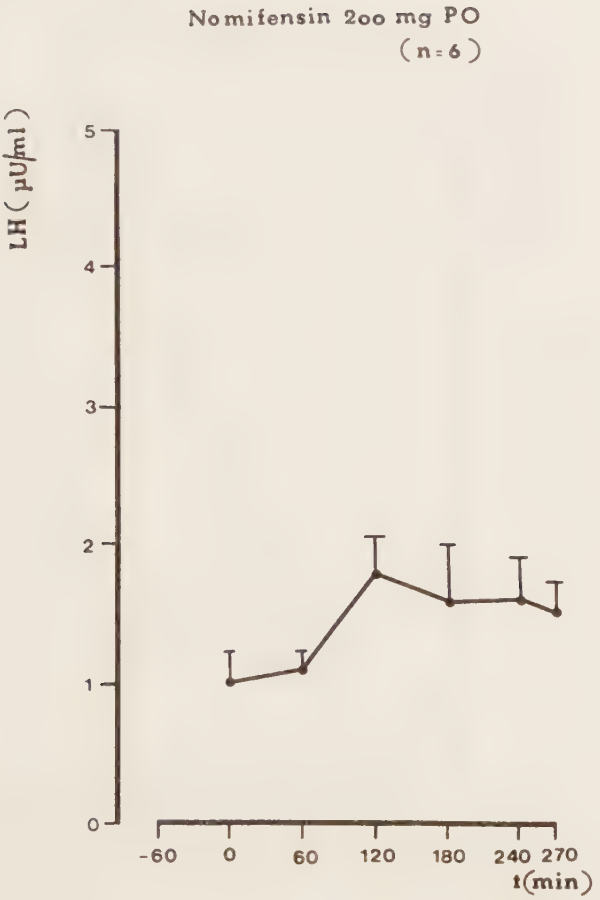

Abbildung 17:

Graphische Darstellung der Serum-LH-Mittelwerte $\bar{x}$ (µU/ml) aus der Tabelle 9 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

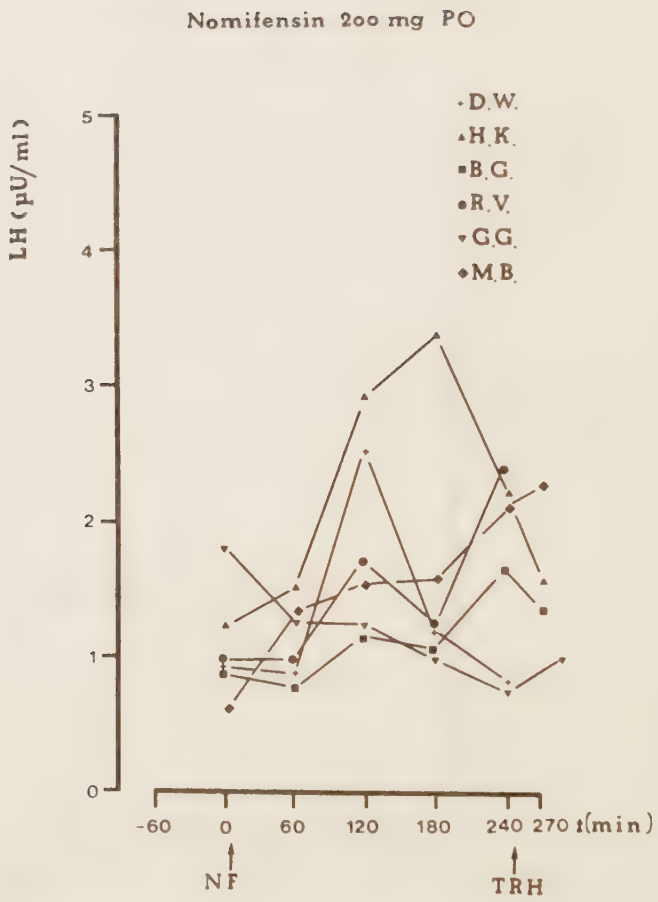

Abbildung 18:

Graphische Darstellung der Serum-LH-Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K., B.G.,R.V.,G.G. und M.B. aus der Tabelle 9 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

5.) TSH - Serumkonzentration

Die TSH - Serumkonzentration lag bei den 6 Versuchspersonen, die 2oo mg Nomifensin eingenommen hatten, mit Ausnahme eines Wertes unterhalb 1.3 µE pro ml (Tab.1o, Abb.19,2o). Die meisten Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze (o.8 µE pro ml). Ein stimulierender Effekt konnte nicht gezeigt werden.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.	$\bar{x}$	SE
0	o.8	o.8	1.o	o.8	o.8	o.8	o.8	o.o3
6o	o.8	1.3	o.8	o.8	o.8	o.8	o.9	o.o8
12o	o.8	o.8	o.8	o.8	o.8	o.8	o.8	o.oo
18o	o.8	o.9	o.8	o.8	o.8	o.8	o.8	o.o2
24o	o.8	1.1	o.6	1.o	o.7	1.1	o.9	o.o9
27o	5.9	4.6	1o.5	5.o	2.6	6.1	5.8^{++}	1.o7

Tabelle 1o

TSH - Serumkonzentration (µUE/ml) bei den Versuchspersonen D.W.,H.K.,B.G.,R.V.,G.G. und M.B. zu den Meßzeiten OMinuten vor, bzw. 6o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.
Die angegebene Signifikanz zum Zeitpunkt t = 27o (++$p<$o.o1) bezieht sich auf den Unterschied zum Wert am Zeitpunkt t = 24o.

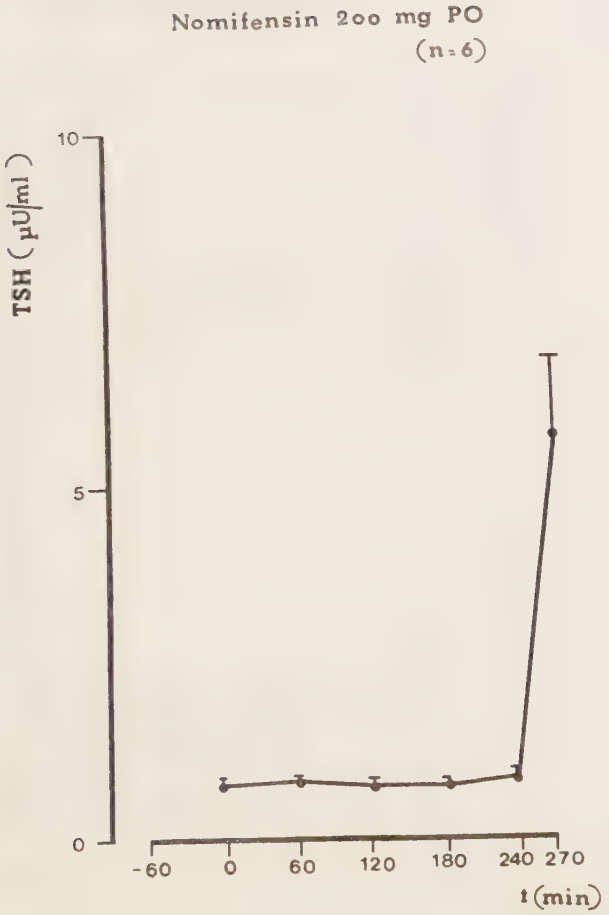

Abbildung 19:

Graphische Darstellung der Serum-TSH-Mittelwerte $\bar{x}$ (µU/ml) aus der Tabelle 1o zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

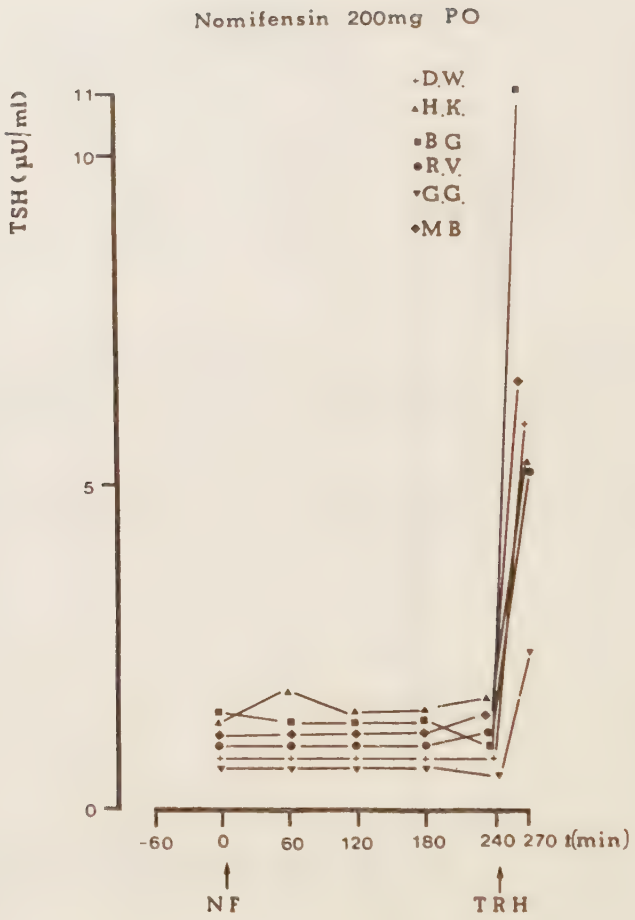

Abbildung 2o:

Graphische Darstellung der Serum-TSH-Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen D.W., H.K.,B.G., R.V.,G.G., und M.B. aus der Tabelle 1o zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

6.) Blutzucker - Serumkonzentration

Sowohl die 6 Versuchspersonen, die loo mg Nomifensin, als auch die 6, die 2oo mg hiervon erhielten, ließen keine Beeinflussung des Blutzuckers durch das Medikament erkennen. Während der ganzen Versuchszeit schwankten die Nüchtern - Blutzucker - Werte bei allen Probanden um den Mittelwert, nicht mehr als lo% nach oben oder nach unten.(Tabelle 11, Abb. 21)

t(min)	K.K.	G.B.	H.O.	A.H.	F.J.	M.E.	$\bar{x}$	Se
o	72	86	75	79	83	85	8o.o	2.3
6o	76	86	76	75	65	9o	78.o	3.6
12o	79	9o	8o	75	78	85	81.1	2.2
18o	65	85	79	6o	77	85	75.1	4.3
24o	77	93	7o		63	87	78.o	5.4
27o	73	83	78	74	73		76.2	1.9

Tabelle 11

Serum - Blutzucker - Konzentration (mg%) bei den Versuchspersonen K.K., G.R., H.O., A.H., F.J. und M.E. zu den Meßzeiten o Minuten vor, bzw. 6o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von loo mg Nomifensin.

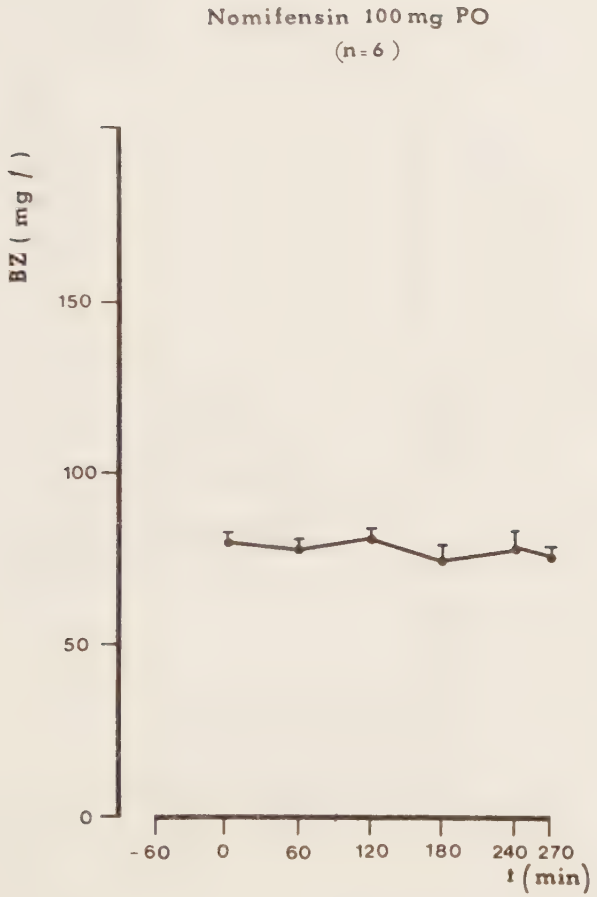

Abbildung 21:

Graphische Darstellung der Serum-Blutzucker-Mittelwerte $\bar{x}$ (mg%) aus der Tabelle 11 zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 - 270 Minuten nach oraler Gabe von 100 mg Nomifensin.

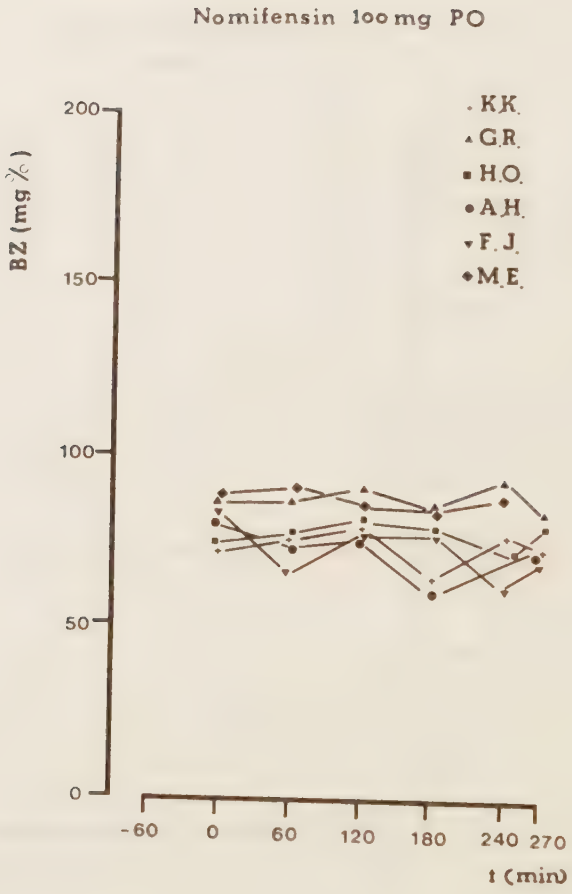

Abbildung 22:

Graphische Darstellung der Serum-Blutzucker-Konzentration (mg%) bei den Versuchspersonen K.K.,G.R.,H.O., A.H.,F.J. und M.E. aus der Tabelle 11 zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 - 270 Minuten nach oraler Gabe von 100 mg Nomifensin.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.	$\bar{x}$	SE
o	72	68	72	65	72	74	7o.5	1.36
6o	68	71	65	73	72	9o	73.1	3.5
12o	68	74	68	72	68	83	71.8	2.4
18o	63	76	69	69	71	9o	73.o	3.7
24o	72	71	7o	69	79	76	72.8	1.5
27o	66	74	74	65	79	73	71.8	2.1

Tabelle 12

Serum - Blutzucker - Konzentration (mg%) bei den Versuchspersonen D.W., H.K., B.G., R.V., G.G. und M.B. zu den Meßzeiten o Minuten vor, bzw. 6o bis 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

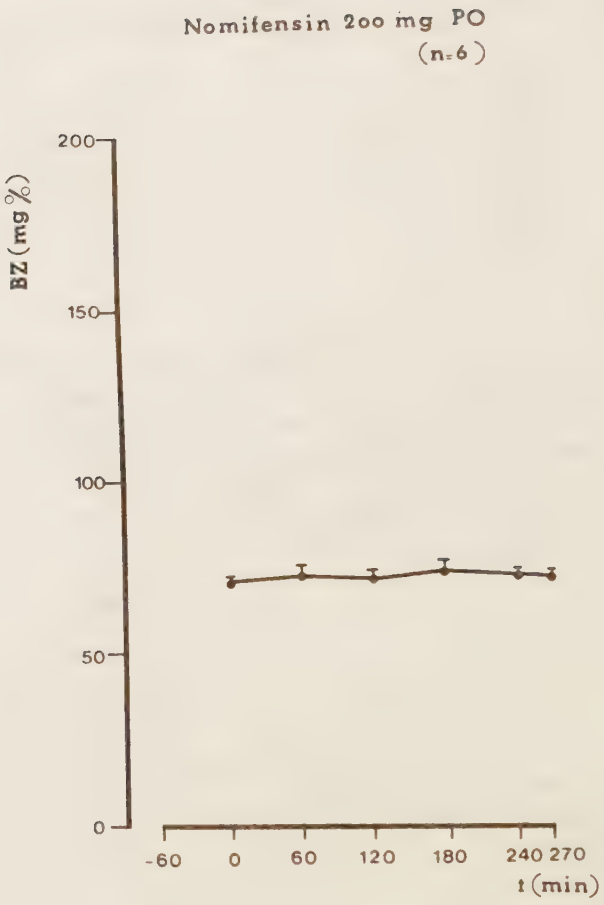

Abbildung 23:

Graphische Darstellung der Serum-Blutzucker-Mittelwerte $\bar{x}$ (mg%) aus der Tabelle 12 zu den Meßzeiten 60 und 0 Minuten vor, bzw. 30 - 270 Minuten nach oraler Gabe von 200 mg Nomifensin.

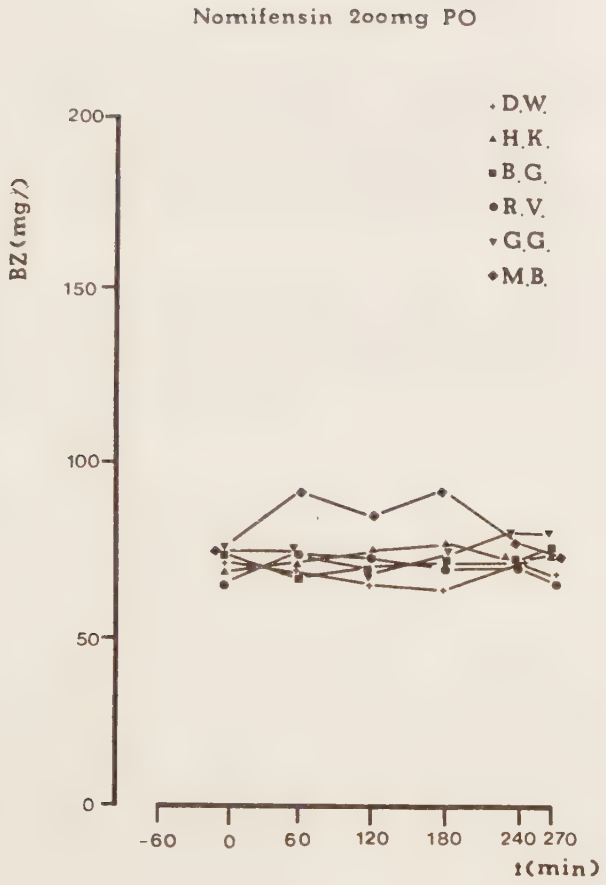

Abbildung 24:

Graphische Darstellung der Serum-Blutzucker-Konzentration (mg%) bei den Versuchspersonen D.W., H.K.,B.G.,R.V.,G.G., und M.B. aus der Tabelle 12 zu den Meßzeiten 6o und O Minuten vor, bzw. 3o - 27o Minuten nach oraler Gabe von 2oo mg Nomifensin.

7.) TRH - Vortest

Durch den TRH- Stimulationstest bei den unvorbehandelten 6 Probanden, die später 2oo mg Nomifensin erhielten, zeigte sich, daß alle in Bezug auf die PRL- und TSH-Sekretion nach TRH - Gabe stimulierbar waren (Tab. 13, Tab. 14)

TRH - Stimulationstest bei unvorbehandelten Probanden

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.
o	66	122	116	81	97	1o7
3o	181	731.o	6oo	433	332	418

Tabelle 13

Prolactin - Serum - Konzentration (µU/ml) bei den Versuchspersonen D.W., H.K., B.G., R.V., G.G. und M.B. zu den Meßzeiten o Minuten vor und 3o Minuten nach intravenöser Verabreichung von 2oo µg TRH.

t(min)	D.W.	H.K.	B.G.	R.V.	G.G.	M.B.
o	1.1	1.9	1.2	1.4	2.6	1.5
3o	8.6	6.8	5.9	7.4	7.4	7.9

Tabelle 14

TSH - Serum - Konzentration (µE/ml) bei den Versuchspersonen D.W., H.K., B.G., R.V., G.G. und M.B. zu den Meßzeiten o Minuten vor und 3o Minuten nach intravenöser Verabreichung von 2oo µg TRH.

8.) TRH-Test bei mit Nomifensin vorbehandelten Probanden

Sowohl bei den 6 Versuchspersonen, die 1oo mg Nomifensin, als auch bei denen, die 2oo mg einnahmen, kam es 3o Minuten nach intravenöser Verabreichung von 2oo µg TRH zu einem hochsignifikanten Prolactin- und zu einem signifikanten TSH-Anstieg(siehe Tab.6,7,8 und Abb. 11,13,15 für Prolactin; Tab.1o und Abb. 19,2o für TSH).

9) Nebenwirkungen von Nomifensin und TRH

a) Nomifensin

Die Pulsfrequenz stieg während der Versuchsdauer bei 5 Probanden, die 2oo mg Nomifensin erhielten, geringfügig an (4 Schläge pro Minute). Bei dem 6. Probanden blieb sie gleich.
Bei den 6 Probanden, die 1oo mg Nomifensin erhielten, stieg die Frequenz bei einem Probanden leicht an(4 Schläge pro Minute), bei 4 Probanden blieb sie gleich und bei einem fiel sie leicht ab (4 Schläge pro Minute). Insgesamt konnte keine wesentliche Änderung festgestellt werden.
Bei sechs Versuchspersonen wurde nach 9o Minuten ein EKG gemacht, welches keine Veränderung zum Ausgangs - EKG zeigte.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß während unserer Versuchsdauer keine Beeinflussung des Kardiovaskulären Systems vorhanden war.
2 Probanden spürten nach 9o Minuten eine leichte Müdigkeit, einer fühlte sich nach 15o Minuten aktiviert. Ein Proband spürte nach 9o Minuten eine Mundtrockenheit.

b) TRH

Nach Injektion des TRH's zeigten sich bei einigen Probanden Symptome wie Übelkeit, Druck in der Magengegend, Kopfschmerzen, Harndrang, Hitzewallungen und Schweißausbruch, welche aber ausnahmslos nach einer Minute verschwunden waren.

D. Diskussion

Alle Probanden resorbierten Nomifensin ausreichend. Wir konnten keine wesentliche Veränderung auf den Blutzuckerspiegel, auf Blutdruck, Puls und EKG feststellen. Auch verursachte NF weder Übelkeit und Brechreiz, noch sonstige Nebenwirkungen, die das Wohlbefinden der Probanden gestört hätten. Somit konnten wir davon ausgehen, daß die Hormonspiegelveränderung allein durch die Substanz bedingt war und nicht auf Grund von Nebenwirkungen. Die Messung der NF-Serumkonzentration garantierte uns, daß alle Probanden eine genügende Menge der Substanz resorbiert hatten. Unter diesen Voraussetzungen stellten wir folgende Wirkungen auf die HVL-Hormonsekretion fest:

1) Die Wirkung von NF auf die GH - Sekretion

NF bewirkte in der Dosierung von 2oo mg per os einen signifikanten Anstieg des GH-Spiegels. Hierfür kommt neben der dopaminagonistischen Wirkung der Substanz auch ihre α-noradrenerge bzw. serotonerge Wirkungskomponente in Frage. Welche Komponente nun am meisten zur GH-Ausschüttung beiträgt, kann hier nicht entschieden werden. Um hier eine Aussage machen zu können, wäre eine Untersuchung mit einer noradrenalin- bzw. serotoninreceptor-blockierenden Substanz notwendig, wie z.B. Phentolamin oder Methysergit, welche,kombiniert mit NF,zu geben wäre. Eine Hemmung der GH-Ausschüttung durch den Blocker wäre ein Beleg, daß die entsprechende serotonerge oder noradrenerge Wirkungskomponente bei der GH-Stimulation durch NF maßgeblich beteiligt ist. Laakmann(198o) zeigte dies bereits bei DMI, das er zusammen mit Phentolamin und Methysergit verabreichte, wobei er den vorwiegend noradrenergen Effekt der Substanz

zeigen konnte.

2.) Die Wirkung von NF auf die PRL-Sekretion

Wie einleitend dargelegt, hemmen dopaminerge Substanzen die PRL-Ausschüttung, wohingegen serotonerge Substanzen die PRL-Ausschüttung fördern. α-noradrenerge Substanzen führten bisher zu keinem eindeutigen Ergebnis.

Die signifikante Sendkung des PRL-Spiegels, die wir sowohl nach Gabe von loomg wie auch 2oo mg NF beobachteten, ist offensichtlich auf die dopaminerge Wirkung der Substanz zurückzuführen.
Da serotonerge Substanzen wie 5-HT und CI eher eine PRL-Freisetzung bewirken und α -noradrenerge Substanzen wie DMI und Clonidin noch keine gesicherte PRL-Antwort hervorrufen, zeigen unsere Untersuchungen, daß eine PRL-Senkung mit einer dopaminerg wirkenden Substanz wie NF beim gesunden Menschen möglich ist.
Ob diese Tatsache klinische Bedeutung erlangen kann, beispielsweise als Therapeutikum bei funktioneller Hyperprolaktinämie, oder als differentialdiagnostisches Hilfsmittel, ist fraglich. Es wäre denkbar, daß NF bei einem selbständig wachsendem Tumor der Hypophyse keine PRL-senkende Wirkung zeigt, da hier die hypothalamisch-hypophysären Regelungsmechanismen nicht mehr funktionsfähig sind. Bei intakter hypothalamisch-hypophysärer Verbindung aber, wie sie bei funktionellen Hyperprolaktinämien und oestrogen-,bzw. metoclopramid-induzierten Hyperprolaktinämien vorkommt(Venezia et al. 75), könnte NF seinen PRL-senkenden Effekt entfalten.

Untersuchungen von Müller et al.(77) zeigten, daß bei einigen Patienten mit Hyperprolaktinämien der PRL-Spiegel mit NF gesenkt wurde, bei anderen dagegen nicht. Bei Hypophysenmikroadenomen, wo röntgenologisch noch keine Erweiterung der Sella turcica gefunden wird, könnte NF ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel sein. Es ist aber fraglich, ob die dopaminerge Potenz von Nomifensin ausreicht, die Substanz klinisch einsetzen zu können, zumal heute bessere und spezifischere Dopaminagonisten, wie Bromocryptin (Besser 72) oder Apomorphin (Lal 73) bekannt sind.

Wir konnten keine Verringerung der TRH-induzierten Prolaktinausschüttung durch Vorbehandlung mit NF zeigen, ebenso wie Scanlon et al. (77). Unsere Probanden hatten ausnahmslos einen hohen PRL-Anstieg nach der TRH-Injektion. Besser et al.(75) gelangen die Unterdrückung der PRL-Ausschüttung nach TRH durch Dopamininfusionen bei gesunden Männern. Diesen weiteren Beleg der dopaminergen Hemmung durch Dopaminrezeptoren konnten wir nicht geben. NF scheint nur eine geringe dopaminagonistische Wirkung zu haben, da es nicht wie Dopamin die durch TRH induzierte PRL-Ausschüttung hemmen konnte. Möglicherweise ist dies aber nur eine Frage der Dosierung oder Verabreichungsform von NF, oder des späten Zeitpunktes der Injektion von TRH. Zu dem Zeitpunkt der TRH-Injektion (24o Minuten nach NF-Gabe) war nämlich, wie anhand der NF-Serumkonzentration abgelesen werden kann, nur noch ein geringer NF-Spiegel im Blut. Unter etwas anderen Versuchsbedingungen wäre hier in Zukunft vielleicht ein positives Ergebnis zu erzielen. Zusammenfassend konnten wir, wenn auch eine geringe, dopaminerge Wirkung von NF beim gesunden Menschen anhand der PRL-senkenden Wirkung zeigen.

3.) Die Wirkung von NF auf die LH-Sekretion

Auf die LH-Sekretion hatte NF in der Dosierung von 2oo mg per os keinen Einfluß. Damit reihen wir uns in die bisher widersprüchlichen Ergebnisse

ein, wo bisher keine klare Hormonantwort nach Psychopharmaka gezeigt werden konnte. Auch war eine Unterscheidung von NF zu DMI und CI in Bezug auf die LH - Ausschüttung nicht sichtbar.

4.) Die Wirkung von NF auf die TSH-Sekretion

Wir konnten keine Änderung der TSH-Sekretion nach Gabe von 2oo mg NF per os finden. Auch nach der TRH-Injektion konnten wir keine Verringerung der TSH-Ausschüttung durch Vorbehandlung mit NF erzielen.

Inwieweit man auch hier, wie beim PRL, durch Steigerung der Dosierung von NF, oder durch einen früheren Zeitpunkt der TRH - Injektion einen Effekt erzielen könnte, bleibt anderen Untersuchungen vorbehalten.

E. Zusammenfassung

Durch die HVL-Sekretionsänderung durch Psychopharmaka scheint es möglich, beim Menschen die Wirkung von Psychopharmaka auf aminerge Neuronensysteme und den Einfluß aminerger Neuronensysteme auf die HVL-Sekretion zu zeigen. Wir untersuchten daher in dieser Studie die Wirkung des Antidepressivums Nomifensin auf die HVL-Sekretion bei 12 gesunden Männern im Alter von 25 bis 35 Jahren.

1.) Nomifensin bewirkte in der Dosierung von 2oo mg per os einen signifikanten Anstieg des GH - Spiegels.

2.) Sowohl bei Applikation von 1oo mg als auch bei 2oo mg Nomifensin per os zeigte sich eine signifikante Senkung des Prolactinspiegels im Serum.

3.) Den LH- und TSH-Spiegel ließ Nomifensin unbeeinflußt.

Für die GH- Stimulation kommt neben der dopaminergen Wirkung von Nomifensin vor allem auch eine α-noradrenerge und möglicherweise serotonerge Wirkungskomponente in Frage. Da vorwiegend α-noradrenerge und serotonerge Substanzen keine Prolaktinsenkung bewirken, konnten wir zeigen, daß anhand der Prolaktinsenkung nach Gabe von Nomifensin diese Substanz eine vorwiegend dopaminerge Wirkung im gesunden menschlichen ZNS entfaltet. Die Prolaktinsenkung ist Folge einer dopaminerg vermittelten Hemmung durch Nomifensin. Wie LH und TSH durch aminerge Neurone gesteuert werden, muß durch weitere Untersuchungen mit Psychopharmaka noch geklärt werden.

F. Literaturverzeichnis

1.) Abrams F., Parker S., Blanco R. et al.
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion
Endocrinology, 78 (6o5-613), 1966

2.) Angst J., Kokkou M., Bleuler M. et al.
Ergebnisse eines offenen und eines Doppel-Blindversuches von Nomifensin im Vergleich zu Imipramin.
Arch. psychiatrischer Nervenkrankheiten,
219 (265 - 276), 1974

3.) Axelrod J., Weil - Malherbe F., Tomchick H.
The psychiological disposition of H^3 epiephrine and its metabolite metanephrine
J.Pharmacol.Exp.Ther., 127(251), 1959

4.) Axelrod J.
Noradrenaline: Fate and Control of its Bio - synthesis Science 73(598 - 6o6) 1971

5.) Baestrup C., Scheel-Krüger J.
Methylphenidate like effects on the new anti - depressant drug Nomifensin
Europ. Journal of Pharmacology, 38 (3o5 - 312), 1976

6.) Barraclough C.A., Sawer C.H.
Introduction of pseudopregancy in the rat by reserpine and Chlorpromazine
Endocrinology 65 (563 -575) 1959

7.) Benkert O.
Sexuelle Impotenz
Springer Verlag, Berlin 77

8.) Benkert O., Laakmann G., Souvatsoglou A. von Werder K.
Missing indicator function of GH and LH blood levels for dopamin- and serotonin- concentration in human brain
Journal of neutral transmission 34
(291 -299) 1973

9.) BertlerG., Falck R., Rosengren

The direct demonstration of a barrier mechanism in the brain capillares
Acta pharmacolog.Toxicol., 2o(317), 1963

1o.) Besser G.M., Butler P.W., Ress L.

Influence of amphetamine on plasma cortico-steroid and GH levels in man
British Journal of medical 528-53o), 1969

11.) Besser G.M., Edwards C.R.

Cushingsyndrom
Clinics in Endocrinology

12.) Besser G.G., Burow G.N., Spaulding S.W.

Dopamininfusion acutely inhibits the TSH and Prolactinreponse to TRH
J.clin. Endocrinology, 41(985), 1975

13) Bivens C.H., Lebovitz H.E., Feldman J.M.

Inhibition of hypoglykämie induced GH - secretion by the Serotonin antagonists cyproheptidine and methysergit
New Journal of medicine 289(236 - 239), 1973

14.) Boyd A.E., Lebovitz H.E., Pfeiffer J.B.

Stimulation of human GH - secretion by l-dopa
New Journal of medicine 283 (1425-1429), 197o

15.) Brown G.M., Seggie J.A., Chambers J.W.

Psychoendocrinology and growth hormone: A review
Psychoneuroendocrinology 3 (131-153), 1978

16.) Brown W.A., Ebert M.H.

Acute psychologic and neuroendocrine effects of d- amphetamine and methylphenidate
Psychopharmacology 58 (189-195), 1977

17) Burrow G.N., Spaulding S.W.

TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormone secretion
Journal of clinic Endocrinology and metabolism 45 (65-72), 1977

18) Cammanni F., Massara F.

Changes in plasma GH levels in normal and acromegalic subjects following administration of L bromo-ergocryptin
Journal of clinic, Endocrinology and metabolism 4o (363-366), 1975

19) Carlson H.E.

Psychopharmacology: Basic aspects, in press 198o

2o) Cavagnini F., Pontiroli A.E., Raggi U.

Failure of amantidine to modifey serum GH and insulin levels
Experimentia (529-573), 1973

21) Checkley S.A.

Neuroendocrine tests of monoamine function in man
Psychological medicine, 198o

22) Collu I., Jequier C., Leboeuf G., Letarte J.

Endocrine effects of pimocid, a specific dopaminerg blocker
J.clinic.Endocr. and metab. 41(981), 1975

23) Copolla J.A., Leonard R.G.

Inductions of pseudopregnancy in rats by depletors of endogenons catecholamines
Endocrinolog. 77 (485 - 49o), 1965

24) Costain D.W., Green A.R.

ß-adrenoceptor antagonists inhibit the behavarioul responses of rats to increased brain hydroxytryptamine
British Journal of Pharmacology 64(193-2oo), 1978

25) Costall B., Kelly D.M., Naylor J.

Nomifensin: a potent dopaminergic agonist of antiparkinson potential
Psychopharmacologica, Springerverlag Berlin, 1975

26) Dickermann S.

Effects of haloperidol on serum and pituitary prolactin, LH und FSH
Neuroendocrinology 15(1o-2o), 1974

27) Erhard F.W., Scriba P.C.

Probleme der radioimmunologischen TSH-Bestimmung
Ärztl. Labor2o(191), 1974

28) Folkers K.

Chemie und Biosynthese der freisetzenden und hemmenden Hypothalamushormone
Chemie 85 (271), 1973

29) Fuxe K., Hökfelt T., Löfström A. et al.

Role of monoamines in the control of gonatropin secretion
Neuroendocrine Regulation of fertility, Basel 1976

3o) Fuxe K., Hökfelt T.

Catecholamines in the pituitary gland
Frontiers in neuroendocrinology 47, London 1969

31) Geratini S., Consolo S., Chitto G.

Effect of Nomifensin on acetylcholine and choline in the rat striatum and brain system
Europ. Journal of Pharmacology, 35 (199-2o1), 1976

32) Gerhards H.J., Carenzi A., Costa E.

Effect of Nomifensin on motor-activity, dopamin turnover rate and cyclic 3.5-adenosine monophosphate concentrations of rat striatum
Naunyn-Schmidbergs Arch.Pharmacol. 286, 1974

33) Guillemin R.

Hypothalamic control of secretion of adenohypophyseal hormons
Ad vances in metabolic disorders (S.1),New York 71

34) Handwerger S., Plonk J.W., Lebovitz H.E., Feldmann J.M.

Failure of 5-HTP to stimulate prolactin- and GH-secretion in man
Hormone Research 6 (214-216), 1975

35) Hetzel W.D., Laepple H.D.

The effect of comined ad ministration of sulpiride and bromocryptine on the hypophyseal gonads feedback mechanism in healthy mals.
Acta Endocrinology Scandinavia 215(94-95), 1978

36) Hoffmann J.

8-amino 2 methyl 4 phenyl 1,2,3,4 tetrahydro-isoquinoline a new antidepressant
Arzneimittelforschung(Dru Res.) Nr. 1, 1973

37) Horn A.S., Coyle J.T., Snyder S.H.

Molecular pharmacological, 7 (66), 1971

38) Hunt P., Kannengießer M.H., Raynaud J.P.

Nomifensin, a new potent inhibitor of dopamin-uptake into synaptosomes from rat brain corpus striatum
J.Pharm.Pharmacol. 26(37o-371), 1974

39) Imura H., Nakai Y., Hoshimoto Y., Kato Y.

Effect of adrenerge drugs on GH and ACTH in man
Endocrinology, Excerpta medica, 1973

4o) Imura H., Nakai Y. et al.

Effect of 5 hydroxytryptophan (5HTP) on growth hormone and ACTH release in man
J. Clinic. Endocrinolog. and metab.,36(2o4), 1973

41) Imura H., Nakai Y. et al.

Effect of intravenös infusion of l-dopa on plasma growth hormone levels in man
Horm.Met.Res. 5 (41-45), 1973

42) Jakobs B.L., Franks S.

Brit.med.J. II 141, 175

43) Kamberi I.A., Mical R.S., et al.

Hypophysical portal vessel infusion: on vitro demonstration of LRF, and PIF in pituitary stalk plasma
Endocrinology 89 (1042), 1971

44) Kato Y., Nakai Y., Imura H.

Effect of 5-HTP on plasma PRL levels in man
Journal of clinical endocrinology and metab. 38 (695-697), 1974

45) Kessler et al.

Tricyclic antidepressants mode of action and clinical use
Psychopharmacology: a geration of progress
Raven Press New York(1289-1302), 1978

46) Kim S., Sherman L., Kolodny H.D., Benjamin F.

Attenuation by haloperidol of human serum growht hormon response to insulin
Clinical research 19,718, 1972

47) Kruse H.J.,Hoffmann J.,Gerhards H.J.,Schacht U.

Pharmacological and biochemical studies with three metabolits of nomifensin
Psychopharmacology 51 (117-123), 1977

48) Laakmann G., Benkert O.,Schuhmacher G.,von Werder K.

Stimulation of growht hormone secretion by Desimipramin or Chlorimipramin in man, 1977
Journal clinical endocrinology and metab. 44 (1010-1013), 1977

49) Laakmann G., Benkert O.

Effects of antidepressants on pituitary Hormones
Depressiv desorders
Symposium Rome 1977 (255-266)
Stuttgart, New York

50) Laakmann G., Benkert O., Neulinger E.

Vorderlappenhormonsekretion nach akuter und chronischer Gabe von DMI
Arzneimittelforschung Drug Research 28 (1292-1294), 1978

51) Laakmann G.

Beeinflussung der HVL-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden, neurotischen und endogen depressiven Patienten
Nervenarzt 51 (752-7), 198o

52) Laakmann G.

Neuroendocrinological findings in affects disorders after administration of antidepressants
Advances in biological Psychiatry
(67-84) Karger, Basel, 198o

53) Lancranjan J., Marbach P.,

New evidence for GH-modulation by the α-adrenergic system in man
metabolism 26 (1225-123o), 1977

54) Lancranjan J., Pozo E., Ohnhaus E.

Inhibitory effect of guanfacine, a central -adrenocepter agonist, on PRL-secretion, stimulated by induced hypoglykämie
Journal of clinical endocrinology and met. 47 (671-674), 1978

55) Lal S., la Vega S.E., et al.

Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, LH and FSH levels in human serum.
Journal clinical endocrinology and metab. 37(719), 1973

56) Lal S., Tolis G., Martin J.B.

Effect of clonidin on GH,PRL,LH,FSH and TSH in the serum of normal man
Journal of clinical endocrinology and metab. 41(827-832), 1975

57) Lal S., Guyda H., Bikadoroff S.

Effect of methysergit and pimocide on apomorphin induced GH-secretion in man
Journal of clinical endocrinol.and metab. 44 766 - 77o), 1976

58) Langer G., Sacher E.J., Salomon M.

The prolactin response to neuroleptic drugs neuroendocrine studies in normal man
Journal of clinical and metab. 4(996-1o22),1977

59) Langer G.

The prolactin-model for the study of the pharmacodynamics of neuroleptic drugs in men
Neuroendocrine correlates in neurology and psychiatry (71-88), 1979

6o) Langer G., Sacher E.J., Halpern F.S.

Effect of dopamin and neuroleptics on Plasma GH and PRL in normal man
Psychoendocrinology 3 (165-169), 1978

61) Laverty R., Sharman D.F.

The estimation of small quantitis of 3.4 hydroxy phenyl aethylamine in tissues
Brit.oharmacolog., 24(538-548), 1965

62) Leblanc H., Lachelin G.C., Abu Fadil S., Yen S.S.

Effects of dopamininfusion on pituitary hormonsecretion in humans
J. of clinical Endocr.and metab., 1976

63) Leblanc H., Yen S.S.

The effect of l-dopa and chlorpromazine on prolactin and growth hormone secretion in normal woman
Am. obstet. Gynaecolog.

64) Leebaw W.F., Lee L.A., Woolf P.D.

Dopamine effects basal and augmented pituitary hormone secretion
Journal of clinical endocrinology and metab. 47 (48o-487), 1978

65) Lidbrink P., Johnson G., Fuxe K.

The effect of imipramin like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanism in the central noradrenalin and 5-hydroxy-tryptamin neurons
Neuropharmacolog. lo (521), 1971

66) Liuzzi A., Silvestrini F., Müller E.E.

Growth hormone releasing activity of TRH and GH-lowering effect of dopaminergic drugs in acromegaly: homogenity in the two responses. J. of endocrinol. and metab. 39 (871), 1974

67) Mac Indoe J.H., Turkinton R.W.

Stimulation of human PRL-secretion by intravenous infusion of l-tryptophan Journal of clinical,investigation 52 (1972-1978), 1973

68) Mac Leod R.M., Kiniura H. et al.

Growth hormone and related peptides Excerpta medica p.443, Amsterdam, 1976

69) Mac Leod R.M., Lehmeyer J.E.

Studies on the mechanism of the dopamin-mediated inhibiting of prolactinsecretion Endocrinolog. 94 (1o77), 1974

7o) Maj J., Kapurkiewitz Z., Michaluk J.

Die zentrale Wirkung von Nomifensin Arzneimittelforschung (Drug Res.) 26 Nr. 6, 1976

71) Matussek N., Hippius H.

Effect of clonidin on HGH release in psychiatric patients and controls VI world congress of Psychiatry Hawai 77

72) Martin J.B.

Neural regulation of growth hormone-secretion The new England Journal of medicine (1384-1391), 1973

73) Martin J.B., Reichelin S., Brown G.M.

Clinical neuroendocrinology Philadelphia 1977

74) Masala A., Dlitala G.

Effects of dopaminerg blockade on the secretion of GH and PRL in man
Metabolism 27 (921-926), 1978

75) Mogilnika E., Klimek V. et al.

Effect on Nomifensin on central 5-hydroxy-tryptamin neurons
Journal neutral transmission,4o (195-2o4), 1977

76) Müller E.E , Pecile

Influence of brain neurohumors injected into lateral ventricle of the rat on growth hormone release
Endocrinology, 83(893-896), 1968

77) Müller E.E., Cavagnini F.

Slight effect of l-tryptophan on GH-release in normal human subjects
Journal of clinical Endocrinology and metab. 39 (1-5), 1974

78) Müller E.E.

Prolactin inhibiting action of Nomifensin
Unveröffentlichtes Ergebnis, 1976

79) Müller G.P., Simpkins J.

Differential effects of dopamin agonists and haloperidol on release of PRL,TSH,GH, LH, in rats
Neuroendocrinology 2o(121-135), 1976

8o) Müller E.E., ScApagnini U., Nistico G.

Neurotransmitters and anterior pituitary function
Academ.Press New York, 1977

81) Müller E.E., Benazzoni A.R., Murru S.

Nomifensindiagnostic test in hyper-prolactinaemic states
47(1352-1357)
Journal of clinical endocrin.and met. 1978

82) Nakai Y., Imura H., Sakurai H.

Effect of cyproheptidine on human GH-secretion
38 (446-449), 1974

83) Noel G.L., Suh H.K., Frantz A.G.

L-dopa suppression of TRH stimulated prolactin release in man
J.clin.endoc.Metab., 36(1255), 1973

84) Pecknold J.C., Ban T.A., Lehmann H.E.,Klinger A.

A clinical trial with Nomifensin, a new antidepressant drug
J.clin.Pharmacol.11 (3o4-3o8), 1975

85) Rabinowitz P., Merimee T.J.,Burgess J.A.

Growth hormone and insülin release after argenine: indifference to hypercalcämie and epinephrine
J.clin.Endoc. 26(117o-1172), 1966

86) Reichelin S.

Neuroendocrinology
Textbuch of endocrinology(S.774)
Philadelphia 1974

87) Rees L., Butler P.W., Besser G.M.

Adrenerge vlockade on the cortico-steroid and GH responses to methyl-amphetamine
Nahire 228 (565-566), 197o

88) Saavedra J.M., Palkovitz J.S., Kizer J.S. et al.

J. neurochem. 25 (257), 1975

89) Sachar E.J.,Gruen P.H.,Altmann N. et al.

News of neuroendocrine techniques in hormones
Behaviour and Psychopathology
pp 161, New York, Raven Press, 1976

90) Sachar E.J.

Neuroendocrine responses to psychotropic drugs
Psychopharmalogy (499-507), 1978

91) Samanin R., Geratini S., Bernasconi S.

The effect of Nomifensin on the depletion of brain serotonin and catecholamines induced respectively by fenfluramine and 6-Hydroxy-dopamine in rats
Europ.Journ.of Pharmacolog.34(377-387), 1975

92) Santen R.J., Bardin C.W.

Episodic luteining hormon secretion in man: pulse analysis, clinical interpretation, physiological mechanism
Journal of clinics investigation 52
(2517 - 2628), 1973

93) Sawyer, W.H., Hilliard F. et al.

Effects of intraventicular infusions of norepinephrine and dopamine on LH-release and ovulation in the rabbit
Neuroendocrinolog. 15(328) 1974

94) Scanlon M.F., Gomez A. et al.

Effects of NF, an inhibitor of endogenous catecholamines reuptake in a cromegaly, in hyperprolactinaemia and against stimulated prolactin release in man
B.J. clinical Pharmacolog. 4
(191-197), 1977

95) Schacht U., Heptner W.

Effect of Nomifensin, a new antidepressant on uptake of noradrenalin and serotonin and on release of noradrenalin in rat brain synaptosomes
Biochem.pharmacolog. 23(3412-3422), 1974

96) Schneider H.P., Mac Cann S.M.

Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor
Endocrinology, 95(1202), 1974

97) Schwinn C. et al.

Effect of dopamin receptor blocking agent pimocide on the GH response to arginine
Journal of clinic Endocrinology and metab. 43(1183 - 1185), 1976

98) Scriba P.C., von Werder K.

Klinische Pathphysiologie
Siegenthaler(S.281), 1976

99) Smythe G.A., Compton P.J., Lazarus L.

Serotonergig control of human GH secretion the actions of l-dopa and bromergocryptine
Excerpta medica Amsterdam 1976

1oo) Spaulding S.W., Burrow G.N., Donabedian R.K.

L-dopa suppression of thyrotropin releasing hormone response in man
J.clin.Endocrinolog. and metab. 35(182), 1972

1o1) Takahara J., Arimura A.

Suppression of prolactin release by a punhed porcine preparation and catacholamines infused into a rat hypophysial portal vessel
Endocrinology, 95 (464), 1974

1o2) Thorner M.O.,Ryan S.M., Besser G.M.

Effect of the dopamin agonist lergotrilmesylate on circulating antherior pituitary hormones in man
Jonrnal clin.Endocrinology and met. (372-378), 1978

1o3) Thorner M.O., Wass J.A., Jones A., Mac leod R.M.

Abstract 5th international congress of endocrinology
Abstract Nr. 86o , 1976

1o4) Vezina J.L., Sutton T.J.

Am.J.Roentgenolog. Rad.Therap.Nuclearmed. 12o/46, 1974

1o5) von Werder K.

Wachstumshormone und Prolaktin - Sekretion

zu 1o5) des Menschen
Urban und Schwarzenberg, München, 1975

1o6) Wiebe R.H., Handwerger S.

Failure of l-tryptophan to stimulate PRL-secretion in man
Journal of cinical endocrinology 45 (131o-1312), 1977

1o7) Wirz-Justice A., Gastpar M.

Intravenious 1-5 hydroxytryptophan in normal subjects: on interdisciplinary precusor loading, study
Pharmakopsychiatrie, Neuropsychopharmakologie, Stuttgart 9,(277-288), 1976

1o8) Woolf P.D., Lee L.

Effect of serotonin precusor on pituitary hormone secretion
Journal of clin. endocrinol. ad metab. 45(123-133), 1977

1o9) Wurtman R.J.

Possible sites of action of monamines in hypothalamo-hypophysial function
Neurosci.Res.Prog.Bull.9(214-217), 1974

Für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung meiner Arbeit danke ich Herrn Dr. Gregor Laakmann recht herzlich. Ebenso danke ich Herrn Dr. K.von Werder und Herrn Dr. Erhard für die Unterstützung meiner Arbeit. Herrn Professor Dr. H. Hippius und Herrn Professor N. Matussek danke ich für die Übernahme des Referates und Koreferates.

Lebenslauf

Name:	Thomas GUILLERY	
geb.:	3o.4.1951	
Geburtsort:	München	
Vater:	Theo Guillery, akadem. Maler	
Mutter:	Elisabeth Guillery, geb. Littner Apothekerin	
Schulbildung:	Volksschule Buchbach	57 - 61
	Human.Gymnas. Ettal	61 - 7o
Studium:	Apothekerpraktikant	7o - 72
	Physik-Chemie an der Universität München	72 - 73
	Humanmedizin an der Universität Kiel	73 - 74
	Humanmedizin an der Universität München	74 - 79
	Abschluß des Staatsexamens in München	1979
Berufstätigkeit:	Arzt bei der Bundeswehr in Erding	ab 1.I.8o